

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-179

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 D 401/04
405/04

識別記号

2 0 7
2 1 3

庁内整理番号

6742-4C
6742-4C
7375-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)1月5日

C 07 D 209/48

Z※

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全80頁)

⑮ 発明の名称 飽和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体

⑯ 特 願 昭63-37224

⑰ 出 願 昭63(1988)2月19日

優先権主張 ⑱ 昭62(1987)2月20日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭62-36950

| | | |
|---------|-----------|-----------------------------|
| ⑳ 発 明 者 | 間 瀬 年 康 | 千葉県松戸市二十世紀が丘丸山町81番地 |
| ㉑ 発 明 者 | 原 弘 | 埼玉県朝霞市溝沼5丁目16番 溝沼団地2-505号 |
| ㉒ 発 明 者 | 長 岡 均 | 東京都板橋区蓮根3-16-1 山之内製薬株式会社蓮根寮 |
| ㉓ 発 明 者 | 鈴 木 健 師 | 東京都板橋区蓮根3-16-1 山之内製薬株式会社蓮根寮 |
| ㉔ 発 明 者 | 高 橋 工 | 東京都板橋区蓮根3-16-1 山之内製薬株式会社蓮根寮 |
| ㉕ 発 明 者 | 富 岡 健 一 | 埼玉県桶川市坂田1214-76 |
| ㉖ 出 願 人 | 山之内製薬株式会社 | 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 |
| ㉗ 代 理 人 | 弁理士 長井 省三 | 外1名 |

最終頁に続く

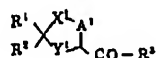
明 細 書

1. 発明の名称

飽和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R¹: ベンゼン環が縮合していてもよい置換又は未置換の5乃至6員のヘテロ環基。

R²: 水素原子、低級アルキル基、又はR¹と同一の基。

X¹: 酸素原子、硫黄原子、又は低級アルキル基で置換されていてもよいメチレン基。

Y¹: 酸素原子、硫黄原子、又は式>N-R⁴で示される基。

A¹: 低級アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいメチレン基又はエチレン基。

R³: 式-N< $\begin{array}{c} R^5 \\ R^6 \end{array}$ で示される基、式-N< $\begin{array}{c} A^2 \\ A^3 \end{array}$ で示される基、式-N< $\begin{array}{c} A^4 \\ A^5 \end{array}$ で示される基、式-NHN< $\begin{array}{c} R^7 \\ R^8 \end{array}$ で示される基、又は式-N< $\begin{array}{c} R^{10} \\ O - R^{11} \end{array}$ で示される基。

R⁴: 水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、又はアシル基。

R⁵及びR⁶: 一方が水素原子又は置換若しくは未置換の炭化水素基、他方が置換又は未置換の炭化水素基、又はベンゼン環が縮合していてもよい5乃至6員ヘテロ環基。

A²及びA³: 同一又は異って、置換又は未置換の低級アルキレン基。

Z: メチン基(>CH-)、又は酸素原子

R⁷: 水素原子、置換若しくは未置換の炭化水素基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、カルバモイル基、又はモノ若しくは低級アルキルアミノカルボニル基。

R^9, R^9, R^{10} 及び R^{11} : 同一又は異って、水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、又はアリール基。)

で示される飽和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体又はその塩。

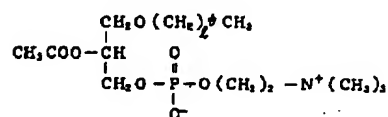
3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、血小板活性化因子(PAF)拮抗作用を有する新規な飽和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体及びその塩に関する。

(従来の技術)

PAFは、ヒトおよび動物の細胞より放出される化学物質であり、下記式で示されるホスホリルコリンのアセチルグリセリルエーテルである。



(式中Zは15または17を意味する。)

PAFは、気道平滑筋の収縮、血管透過性の亢進、血小板の凝集、血圧降下等の生理活性を有し、喘息、炎症、血栓症、ショック等の諸症状を惹き起こす因子と考えられている。それ故、PAFの生理活性に拮抗する物質の研究が進められており、幾つかの抗PAF薬が報告されている(たとえば、特開昭61-93191号、特開昭60-116679号、特開昭60-142932号、特開昭59-134798号、特開昭61-87684号、特開昭61-37726号)。

本発明者等は、従来の抗PAF薬と化学構造を異にする新規な飽和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体にすぐれた抗PAF活性を認め、本発明を完成した。

(課題を解決するための手段)

本発明の飽和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体は、つぎの一般式(I)で示される。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R^1 : ベンゼン環が結合していてもよい置換又は未置換の5乃至6員のヘテロ環基。

R^2 : 水素原子、低級アルキル基、又は R^1 と同一の基。

X^1 : 酸素原子、硫黄原子、又は低級アルキル基で置換されていてもよいメチレン基。

Y^1 : 酸素原子、硫黄原子、又は式 $>\text{N}-R^4$ で示される基。

A^1 : 低級アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいメチレン基又はエチレン基。

R^3 : 式 $-\text{N} \begin{smallmatrix} R^9 \\ R^9 \end{smallmatrix}$ で示される基、式 $-\text{N} \begin{smallmatrix} A^2 \\ A^2 \end{smallmatrix} \text{O}$ で示される基、式 $-\text{NHN} \begin{smallmatrix} R^9 \\ R^9 \end{smallmatrix}$ で示される基、又は式 $-\text{N} \begin{smallmatrix} R^{10} \\ \text{O}-R^{11} \end{smallmatrix}$ で示される基。

R^4 : 水素原子、低級アルキル基、カルボキシ

基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基。

R^9 及び R^{10} : 一方が水素原子、又は置換又は未置換の炭化水素基、他方が置換又は未置換の炭化水素基、又はベンゼン環が結合していてもよい5乃至6員のヘテロ環基。

A^2 及び A^3 : 同一又は異って、置換又は未置換の低級アルキレン基。

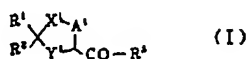
Z : メチレン基 ($>\text{CH}-$)、又は窒素原子

R^9 : 水素原子、置換若しくは未置換の炭化水素基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、カルバモイル基、又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基。

R^9, R^9, R^{10} 及び R^{11} : 同一又は異って、水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、又はアリール基。)

本発明化合物の化学構造上の特徴は、特定の飽和ヘテロ環の特定の位置が特定のヘテロ環並びに特定のカルボキサミドで必ず置換された飽

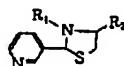
和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体である点にある。即ち、式(I)



で示される本発明化合物は、 $\begin{array}{c} X \\ \diagdown \\ Y \\ \diagup \end{array} A'$ で示される飽和ヘテロ環、即ち5又は6員の飽和ヘテロ環の特定の位置が特定のヘテロ環、即ちR'で示されるベンゼン環が縮合されることもある5又は6員のヘテロ環並びに-COR³で示される特定のアミノ基が置換されたカルボキサミドで必ず置換されている点に化学構造上の特徴を有しているのである。

従来、本発明化合物(I)の如き飽和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体としては種々の化合物が知られている。例えば、西ドイツ特許2729414には

式



的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

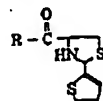
また、「モノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基」は、カルバモイル基のアミノ基に前記「低級アルキル基」がモノ又はジ置換した基を意味する。従って、具体的には例えば、

R₁: 炭素数2~17のアルキル基

R₂: カルボキシル基又はそのエステル、アミド

で示される化合物が結石除去作用を有することが、

アメリカ特許3592905には



(R: OH, アルコキシ, アミノ)

で示される化合物が抗炎症作用を有することが、

各々開示されているが、前記の如き化学構造上の特徴を有する化合物は具体的には知られていなかったのである。

本発明化合物を更に詳細に説明すると以下の通りである。

本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り、「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては、具体

メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、sec-ブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ネオペンチルアミノカルボニル基、tert-ペンチルアミノカルボニル基、1-メチルブチルアミノカルボニル基、2-メチルブチルアミノカルボニル基、1,2-ジメチルプロピルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基、1-メチルペンチルアミノカルボニル基、2-メチルペンチルアミノカルボニル基、3-メチルペンチルアミノカルボニル基、1,1-ジメチルブチルアミノカルボニル基、1,2-ジメチルブチルアミノカルボニル基、2,2-ジメチルブチルアミノカルボニル基、1,3-ジメチルブチルアミノカルボニル基、2,3-ジメチルブチルアミノカルボニル基、3,3-ジメチルブチルアミノカルボニル基、1-エチルブチルアミノカルボニル基、2-エチルブチルアミノカルボニル基、1,1,2-トリメチルプロピルアミノカルボニル基、1,2,2-トリメチルプロピルアミノカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルアミノカルボニル基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノカルボニル基等が挙げられる。

本発明において、「炭化水素基」は、炭素と水素とだけからなる化合物の総称である炭化水素の分子から1個の水素原子を除いた1価基を

意味し、殊に非環式炭化水素としては飽和炭化水素1価基であるアルキル基が、環式炭化水素基としては単環式飽和炭化水素1価基であるシクロアルキル基、芳香族単環及び多環式炭化水素1価基であるアリール基、非芳香族縮合多環式炭化水素基、側鎖のある芳香族単環及び多環式炭化水素の側鎖部分における1価基であるアラルキル基やアラルケニル基が好適である。

ここに、「アルキル基」は、炭素数が1~20個の直鎖又は分岐状のものが好適であり、具体的には上記「低級アルキル基」の具体例に加えて、さらにヘプチル基、5-メチルヘキシル基、オクタチル基、6-メチルヘプチル基、ノニル基、7-メチルオクタチル基、デシル基、8-メチルノニル基、ウンデシル基、9-メチルデシル基、ドデシル基、10-メチルウンデシル基、トリデシル基、11-メチルドデシル基、テトラデシル基、12-メチルトリデシル基、ペンタデシル基、13-メチルテトラデシル基、ヘキサデシル基、14-メチルペンタデシル基、ヘプタデ

シル基、15-メチルヘキサデシル基、オクタデシル基、16-メチルヘプタデシル基、ノナデシル基、17-メチルオクタデシル基、アイコシル基、18-メチルノナデシル基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」は、炭素数が3~7個のものが好適であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等である。

「アリール基」としては、具体的にはフェニル基やナフチル基などが好適なものとして例示できる。

「アラルキル基」としては、前記「低級アルキル基」の任意の水素原子が前記「アリール基」で置換された基が好ましく、具体的にはベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルエチル基、4-フェニルブチル基、3-フェニルブチル基、2-フェニルブチル基、

1-フェニルブチル基、2-メチル-3-フェニルプロピル基、2-メチル-2-フェニルプロピル基、2-メチル-1-フェニルプロピル基、1-メチル-3-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルプロピル基、1-エチル-2-フェニルエチル基、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、3-フェニルペンチル基、2-フェニルペンチル基、1-フェニルペンチル基、3-メチル-4-フェニルブチル基、3-メチル-3-フェニルブチル基、3-メチル-2-フェニルブチル基、3-メチル-1-フェニルブチル基、5-フェニルヘキシル基、5-フェニルヘキシル基、4-フェニルヘキシル基、3-フェニルヘキシル基、2-フェニルヘキシル基、1-フェニルヘキシル基、4-メチル-5-フェニルペンチル基、4-メチル-4-フェニルペンチル基、4-メチル-3-フェニルペンチル基、4-メチル-2-フェニル









ペンチル基、4-メチル-1-フェニルペンチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基、1-(1-ナフチル)エチル基、1-(2-ナフチル)エチル基、3-(1-ナフチル)プロピル基、3-(2-ナフチル)プロピル基、2-(1-ナフチル)プロピル基、2-(2-ナフチル)プロピル基、1-(1-ナフチル)プロピル基、1-(2-ナフチル)プロピル基、1-メチル-2-(1-ナフチル)エチル基、1-メチル-2-(2-ナフチル)エチル基、4-(1-ナフチル)ブチル基、4-(2-ナフチル)ブチル基、3-(1-ナフチル)ブチル基、3-(2-ナフチル)ブチル基、2-(1-ナフチル)ブチル基、2-(2-ナフチル)ブチル基、1-(1-ナフチル)ブチル基、1-(2-ナフチル)ブチル基、2-メチル-3-(1-ナフチル)プロピル基、2-メチル-3-(2-ナフチル)プロピル基、2-メチル-2-(1-ナフチル)

プロピル基, 2-メチル-2-(2-ナフチル)プロピル基, 2-メチル-1-(1-ナフチル)プロピル基, 2-メチル-1-(2-ナフチル)プロピル基, 5-(1-ナフチル)ペンチル基, 5-(2-ナフチル)ペンチル基, 4-(1-ナフチル)ペンチル基, 4-(2-ナフチル)ペンチル基, 3-メチル-4-(1-ナフチル)ブチル基, 3-メチル-4-(2-ナフチル)ブチル基, 6-(1-ナフチル)ヘキシル基, 6-(2-ナフチル)ヘキシル基, 5-(1-ナフチル)ヘキシル基, 5-(2-ナフチル)ヘキシル基, 4-メチル-5-(1-ナフチル)ペンチル基, 4-メチル-5-(2-ナフチル)ペンチル基, ジフェニルメチル基(ベンズヒドリル基), トリチル基等が挙げられる。


「アラルケニル基」は, 前記「アリール基」が低級アルケニル基に結合したものであって, 具体的には例えば, 2-フェニルエチニル基, 3-フェニル-1-プロペニル基, 3-フェニル-2-プロペニル基, 1-メチル-2-フェ

ニル-1-ブタニル基, 4-フェニル-2-ブタニル基, 4-フェニル-3-ブタニル基, 5-フェニル-1-ペンタニル基, 5-フェニル-2-ペンタニル基, 5-フェニル-3-ペンタニル基, 5-フェニル-4-ペンタニル基, 6-フェニル-1-ヘキセニル基, 6-フェニル-2-ヘキセニル基, 6-フェニル-3-ヘキセニル基, 6-フェニル-4-ヘキセニル基, 6-フェニル-5-ヘキセニル基, 2-(1-ナフチル)エチニル基, 2-(2-ナフチル)エチニル基, 3-(1-ナフチル)-2-プロペニル基, 3-(2-ナフチル)-2-プロペニル基, 4-(1-ナフチル)-3-ブタニル基, 4-(2-ナフチル)-3-ブタニル基, 5-(1-ナフチル)-2-ペンタニル基, 5-(2-ナフチル)-2-ペンタニル基, 5-(1-ナフチル)-4-ペンタニル基, 5-(2-ナフチル)-4-ペンタニル基, 6-(1-ナフチル)-2-ヘキセニル基, 6-(2-ナフチル)-2-ヘキセニル基, 6-(1-ナ

フチル)-5-ヘキセニル基, 6-(2-ナフチル)-5-ヘキセニル基等である。

「非芳香族縮合多環式炭化水素基」としては具体的にインデニル基()、(但し結合手はベンゼン環, 飽和環のいずれに結合するものであってもよいことを示す。以下同様の結合手の表示は, 同じ意味を示す。), インデニル基()、テトラヒドロナフチル基()、ジヒドロナフチル基()、1,2-ベンゾ-1-シクロヘプタニル基()、フルオレニル基()、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[1]インデニル基()、1H-ベンズ[1]インデニル基()等芳香族炭化水素基に含まれない縮合多環式炭化水素基が挙げられる。

本発明化合物において, R¹や, R¹と同一の基である場合のR²やR³又はR⁴が示す「ベンゼン環が縮合していてもよい5乃至6員のヘテロ環基」としては, 酸素原子, 硫黄原子, 及び/又は窒素原子を含む飽和又は不飽和のヘテロ環基が好適であり,

具体的にはピロリル基, ピローリル基, ピロリジニル基, イミダゾリル基, イミダゾリニル基, イミダゾリジニル基, ビラゾリル基, ビラゾリニル基, ビラゾリジニル基, トリアゾリル基, テトラゾリル基, インドリル基, ベンズイミダゾリル基, インダゾリル基, ビリジニル基, ジヒドロビリジニル基, テトラヒドロビリジニル基, ビペリジニル基, ビリミジニル基, ビリダジニル基, ビラジニル基, ジニル基, キノリル基, キナゾリニル基, キノキサリニル基, フタラジニル基, シンノリニル基, などの窒素原子のみを含有する単環又は二環式飽和又は不飽和ヘテロ環基, テアゾリル基, テアゾリニル基, テアゾリジニル基, イソテアゾリル基, テアジアゾリル基, ベンゾテアゾリル基, ベンゾイソテアゾリル基などの窒素原子と硫黄原子を含有する単環又は二環式飽和又は不飽和ヘテロ環基, オキサゾリル基, オキサゾリニル基, オキサゾリジニル基, イソオキサゾリル基, オキサジアゾリル基, ベンズオキサゾリル基, ベンズイソオ

キサゾリル基などの窒素原子と酸素原子を含有する単環又は二環式飽和又は不飽和ヘテロ環基等の含窒素ヘテロ環基の他、チエニル基、テトラヒドロチエニル基等の含硫ヘテロ環基やフリル基、テトラヒドロフリル基、ピラニル基、テトラドロピラニル基、ジオキサゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾジオキサリン基などの含酸素ヘテロ環基が挙げられる。

これらのヘテロ環基はその結合手が環炭素原子又は環窒素原子のいずれに、あるいはヘテロ環又はベンゼン環のいずれに有するものであってもよい。

A¹やA²が示す「低級アルキレン基」は、炭素数1乃至3個の直鎖状のアルキレン基が好ましく、具体的にはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基が挙げられる。

また、「アシル基」は、殊に、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の低級アルカ

ノイル基、ベンジルカルボニル基、3-フェニルプロパノイル基、2-フェニルプロパノイル基、1-フェニルプロパノイル基、4-フェニルブタノイル基、3-フェニルブタノイル基、2-フェニルブタノイル基、1-フェニルブタノイル基、2-メチル-3-フェニルプロパノイル基、5-フェニルペンタノイル基、4-フェニルペンタノイル基、3-フェニルペンタノイル基、2-フェニルペンタノイル基、1-フェニルペンタノイル基、3-メチル-4-フェニルブタノイル基、3-メチル-2-フェニルブタノイル基、6-フェニルヘキサノイル基、5-フェニルヘキサノイル基、4-フェニルヘキサノイル基、3-フェニルヘキサノイル基、2-フェニルヘキサノイル基、1-フェニルヘキサノイル基、4-メチル-5-フェニルペンタノイル基、4-メチル-3-フェニルヘキサノイル基、4-メチル-2-フェニルヘキサノイル基等のアラルカノイル基、ベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基や(o, m, 又はp)トルオイル

基、(o, m 又はp)-フルオロベンゾイル基、(o, m 又はp)-クロロベンゾイル基、(o, m 又はp)-ブロモベンゾイル基、各種フルオロナフトイル基、各種クロロナフトイル基、各種プロモナフトイル基等の置換又は未置換のアリールカルボニル基等が好適なものとして挙げられる。

また「低級アルコキシカルボニル基」としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、3-メチルブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、4-メチルペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

R¹乃至R¹¹の「アラルキル基」や「アリール基」は前記炭化水素基中で示したアラルキル基やアリール基で例示された基が好適である。

前記「炭化水素基」や「ベンゼン環が結合しているもよい5乃至6員のヘテロ環基」は、R¹, R²及びR³並びにR⁴及びR⁵において更に置換基を有していてもよく、これらの置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基群(水酸基、メルカプト基、アルコキシ基、低級アルキルチオ基、シクロアルキル低級アルコキシ基、シクロアルキル低級アルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アラルキルチオ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アリールオキシ低級アルコキシ基、アリールオキシ低級アルキルチオ基、アリールチオ低級アルコキシ基、アリールチオ低級アルキルチオ基)、オキソ基群(オキソ基、チオキソ基)、カルボキシ基群(カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基)、シアノ基、カルバモイル基群(カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基)、ニトロ基、アミノ基群(アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、モノ若しくはジアラルキルアミノ基、N-アラルキル-N-低

級アルキルアミノ基)やR¹及びR²にあっては更に含窒素ヘテロ環基を加えたものの中から選択される。

ここに、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好適である。「低級アルキル基」は前記のものを意味する。

「アルコキシ基」は、炭素数が1~10個の直鎖又は分枝状のものが好適であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、5-メチルヘキシルオキシ基、オクタチルオキシ基、6-メチルヘプチルオキシ基、ノニルオキシ基、7-メチルオクタチルオキシ基、デシルオキシ基、8-メチルノニルオキシ基等が挙げられる。

なお、「低級アルコキシ基」は、上記「アルコキシ基」のうち、炭素数が1乃至6個のものが挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては、上記「低級アルコキシ基」の酸素原子が、硫黄原子となったもので、具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。

「シクロアルキル低級アルコキシ基」や「シクロアルキル低級アルキルチオ基」としては、前記「低級アルコキシ基」や「低級アルキルチオ基」の任意の水素原子が前記「シクロアルキル基」で置換された基を意味し、具体的には例えばシクロプロピルメトキシ（又はメチルチオ）基（シクロプロピルメトキシ基又はシクロプロピルメチルチオ基の意味。以下同じ）。

2-シクロプロピル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 1-シクロプロピル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 3-シクロプロピル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-シクロプロピル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 1-シクロプロピル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-シクロプロピル-1-メチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 4-シクロプロピル-ブトキシ(又はブチルチオ)基, 5-シクロプロピルペンチル-エトキシ(又はチオ)基, 6-シクロプロピルヘキシル-エトキシ(又はチオ)基, シクロブチル-メトキシ(又はメチルチオ)基, 2-シクロブチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 1-シクロブチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 3-シクロブチル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-シクロブチル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 1-シクロブチル-1-メチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 4-シクロブチル-ブトキシ(又はブチルチオ)基, 5-シクロブチル-

シクルーオキシ(又はチオ)基、6-シクロブチルヘキシルーオキシ(又はチオ)基、シクロペンチルメトキシ(又はメチルチオ)基、2-シクロペンチルエトキシ(又はエチルチオ)基、1-シクロペンチルエトキシ(又はエチルチオ)基、3-シクロペンチルプロポキシ(又はプロピルチオ)基、2-シクロペンチルプロポキシ(又はプロピルチオ)基、1-シクロペンチルプロポキシ(又はプロピルチオ)基、2-シクロペンチル-1-メチルエトキシ(又はエチルチオ)基、4-シクロペンチルブトキシ(又はブチルチオ)基、5-シクロペンチルペンチルーオキシ(又はチオ)基、6-シクロペンチルヘキシルーオキシ(又はチオ)基、シクロヘキシルーメトキシ(又はメチルチオ)基、2-シクロヘキシルーエトキシ(又はエチルチオ)基、1-シクロヘキシルーエトキシ(又はエチルチオ)基、3-シクロヘキシループロポキシ(又はプロピルチオ)基、2-シクロヘキシループロポキシ(又はプロピルチオ)基、

基, 1-シクロヘキシル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-シクロヘキシル-1-メチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 4-シクロヘキシル-ブトキシ(又はブチルチオ)基, 5-シクロヘキシルベンチル-オキシ(又はチオ)基, 6-シクロヘキシルヘキシル-オキシ(又はチオ)基, シクロヘブチル-メトキシ(又はメチルチオ)基, 2-シクロヘブチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 1-シクロヘブチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 3-シクロヘブチル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-シクロヘブチル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 1-シクロヘブチル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-シクロヘブチル-1-メチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 4-シクロヘブチル-ブトキシ(又はブチルチオ)基, 5-シクロヘブチルベンチル-オキシ(又はチオ)基, 6-シクロヘブチルヘキシル-オキシ(又はチオ)基等が挙げられる。

「アラキルオキシ基」や「アラキルチオ基」

はチオエーテル残基が挙げられる。

「アリーロキシ低級アルコキシ基」, 「アリーロキシ低級アルキルチオ基」, 「アリーロチオ低級アルコキシ基」や「アリーロチオ低級アルキルチオ基」は, 前記「低級アルコキシ基」や「低級アルキルチオ基」の任意の水素原子に前記「アリーロキシ基」や「アリーロチオ基」が置換した基を意味し, 「アリーロキシ基」や「アリーロチオ基」としてフェノキシ(又はフェニルチオ)基のみで例示すれば, フェノキシ(又はフェニルチオ)-メトキシ(又はメチルチオ)基, 2-フェノキシ(又はフェニルチオ)-エトキシ(又はエチルチオ)基, 1-フェノキシ(又はフェニルチオ)-エトキシ(又はエチルチオ)基, 3-フェノキシ(又はフェニルチオ)-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-フェノキシ(又はフェニルチオ)-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 1-フェノキシ(又はフェニルチオ)-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-フェノキシ(又はフェ

ニルチオ)基, 前記「低級アルコキシ基」や「低級アルキルチオ基」の任意の水素原子が, 前記「アリーロキシ基」で置換された基を意味し, 具体的には「アリーロキシ基」としてフェニル基のみで例示すれば, 例えばベンジル-オキシ(又はチオ)基, フェネチル-オキシ(又はチオ)基, 1-フェニル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 3-フェニル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-フェニル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 1-フェニル-プロポキシ(又はプロピルチオ)基, 2-フェニル-1-メチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 4-フェニル-ブトキシ(又はブチルチオ)基, 5-フェニルベンチル-オキシ(又はチオ)基, 6-フェニルヘキシル-オキシ(又はチオ)基等である。

「アリーロキシ基」や「アリーロチオ基」としては具体的にはフェノキシ(又はフェニルチオ)基, ナフチル-オキシ(又はチオ)基等の芳香族単環又は多環式炭化水素ヒドロキシ又はメルカプト化合物より誘導されたエーテル又

ニルチオ)-1-メチル-エトキシ(又はエチルチオ)基, 4-フェノキシ(又はフェニルチオ)-ブトキシ(又はブチルチオ)基, 3-フェノキシ(又はフェニルチオ)ベンチル-オキシ(又はチオ)基, 6-フェノキシ(又はフェニルチオ)ヘキシル-オキシ(又はチオ)基等である。

「アシル基」や「モノ若しくは少低級アルキルアミノカルボニル基」は, 前記と同様の基が具体的置換基として挙げられる。

「モノ若しくは少低級アルキルアミノ基」は, アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基を意味する。具体的にはメチルアミノ基, エチルアミノ基, プロピルアミノ基, イソプロピルアミノ基, ブチルアミノ基, イソブチルアミノ基, ベンチルアミノ基, イソベンチルアミノ基, ヘキシルアミノ基, イソヘキシルアミノ基等 炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基で置換されたモノアルキルアミノ基, ジメチルアミノ基,

ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基等炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基のうち相異なるアルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノ基が挙げられる。

「モノ若しくはジアラルキルアミノ基」としては、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、3-フェニルプロピルアミノ基、4-フェニルブチルアミノ基、5-フェニルペンチルアミノ基、6-フェニルヘキシルアミノ基、1-ナフチルメチルアミノ基、2-ナフチルメチルアミノ基、1-ナフチルエチルアミノ基、2-ナフチルエチルアミノ基、1-ナフチルプロピルア

ミノ基、2-ナフチルプロピルアミノ基、1-ナフチルブチルアミノ基、2-ナフチルブチルアミノ基、ジフェニルメチルアミノ基、2,2-ジフェニルエチルアミノ基、3,3-ジフェニルプロピルアミノ基、4,4-ジフェニルブチルアミノ基、トリフェニルメチルアミノ基等のモノアラルキルアミノ基、ジベンジルアミノ基、ジフェネチルアミノ基、ビス(3-フェニルプロピル)アミノ基、ビス(4-フェニルブチル)アミノ基、ビス(5-フェニルペンチル)アミノ基、ビス(6-フェニルヘキシル)アミノ基などの対称型ジアラルキルアミノ基、N-ベンジルフェネチルアミノ基、N-ベンジル-3-フェニルプロピルアミノ基、N-ベンジル-4-フェニルブチルアミノ基、N-ベンジル-5-フェニルペンチルアミノ基、N-ベンジル-6-フェニルヘキシルアミノ基、N-フェネチル-3-フェニルプロピルアミノ基、N-フェネチル-4-フェニルブチルアミノ基、N-フェネチル-5-フェニルペンチルアミノ基、N

-フェネチル-6-フェニルヘキシルアミノ基、N-(3-フェニルプロピル)-4-フェニルブチルアミノ基、N-(3-フェニルプロピル)-5-フェニルペンチルアミノ基、N-(3-フェニルプロピル)-6-フェニルヘキシルアミノ基、N-(4-フェニルブチル)-5-フェニルペンチルアミノ基、N-(4-フェニルブチル)-6-フェニルヘキシルアミノ基、N-(5-フェニルペンチル)-6-フェニルヘキシルアミノ基などの非対称型ジアラルキルアミノ基が挙げられる。

「N-アラルキル-N-低級アルキル基」は、前記「モノアラルキルアミノ基」のアミノ基に前記「低級アルキル基」が置換して三級化したアミノ基を意味し、N-メチルベンジルアミノ基、N-エチルベンジルアミノ基、N-プロピルベンジルアミノ基、N-ブチルベンジルアミノ基、N-ペンチルベンジルアミノ基、N-ヘキシルベンジルアミノ基、N-メチルフェネチルアミノ基、N-エチルフェネチルアミノ基、

N-プロピルフェネチルアミノ基、N-ブチルフェネチルアミノ基、N-ペンチルフェネチルアミノ基、N-ヘキシルフェネチルアミノ基、N-メチル-3-フェニルプロピルアミノ基、N-エチル-3-フェニルプロピルアミノ基、N-プロピル-3-フェニルプロピルアミノ基、N-ブチル-3-フェニルプロピルアミノ基、N-ペンチル-3-フェニルプロピルアミノ基、N-ヘキシル-3-フェニルプロピルアミノ基、N-メチル-4-フェニルブチルアミノ基、N-エチル-4-フェニルブチルアミノ基、N-プロピル-4-フェニルブチルアミノ基、N-ブチル-4-フェニルブチルアミノ基、N-ペンチル-4-フェニルブチルアミノ基、N-ヘキシル-4-フェニルブチルアミノ基などが代表的な具体的基として挙げられる。

R¹及びR²の置換基としての「含窒素ヘテロ環基」は、ヘテロ原子として窒素原子を含み、他に硫黄原子や酸素原子を含んでいてもよく、かつベンゼン環と縮合していてもよい。飽和又は

不飽和の5乃至6員ヘテロ環基を意味し、具体的には前記「ベンゼン環が縮合しているもよい5乃至8員のヘテロ環基」のうち、窒素原子を少なくとも一個有するヘテロ環基が挙げられる。

これらのヘテロ環の結合手についても、前記と同様、環炭素原子や環窒素原子のいずれに、またヘテロ環やベンゼン環のいずれに結合するものであってもよい。

また、 A^1 や A^2 が有しているもよい置換基としては、低級アルキル基、アラルキル基やアリール基が好適であり、具体的には前記「低級アルキル基」で例示された基や、「炭化水素基」の中でアラルキル基やアリール基として例示された基が好適である。

本発明化合物(I)は塩を形成する。本発明には化合物(I)の塩が含まれる。このような塩としては具体的には、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等の鉱酸や、酢酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、マレイン酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、ピクリン

酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩、グルタミン酸、アスパラギン酸等の酸性アミノ酸との塩、塩化メチル、臭化メチル、ヨウ化メチル等のハロゲン化アルキルとの結合による第4級アンモニウム塩等が挙げられる。

また、本発明によって提供される化合物(I)には少なくとも2個以上の不整炭素原子を有しており、その存在に基づく異性体が存在する。

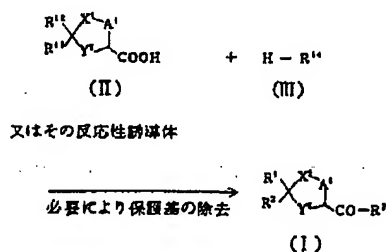
また、ヘテロ環に水酸基又はメルカプト基が結合した化合物とオキソ基又はチオキソ基が結合した化合物とはケト-エノール型の互変異性体がある。

本発明には、これらの分離された各異性体及びこれらの混合物が含まれる。

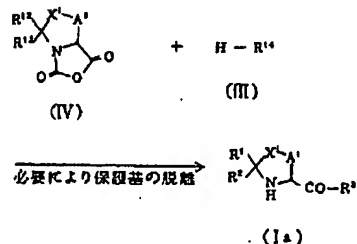
(製造法)

本発明化合物(I)は、基本骨格及び種々の置換基の特徴を利用して種々の合成法を適用することによって製造することができる。以下にその代表的製法を例示する。

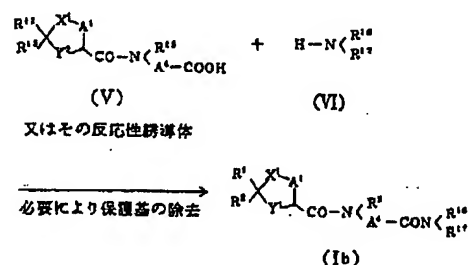
第1製法(アミド化A)



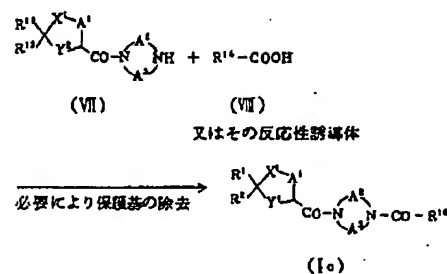
第2製法(アミド化B)



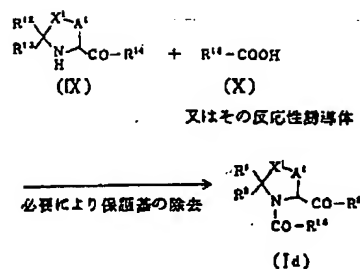
第3製法(アミド化C)



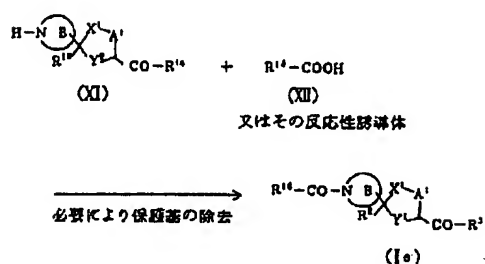
第4製法(N-アシル化A)



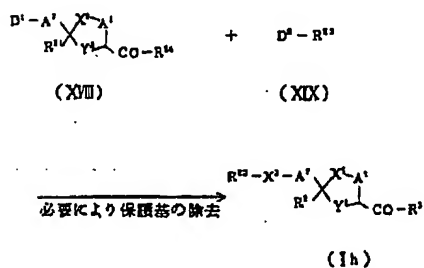
第5製法 (N-アシル化B)



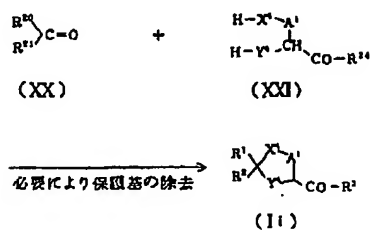
第6製法 (N-アシル化C)



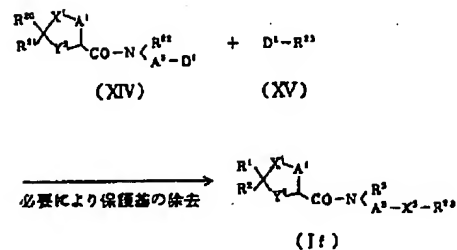
第9製法 (エーテル又はチオエーテル化C)



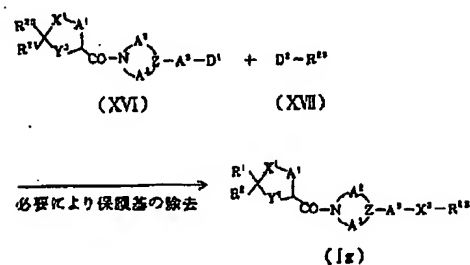
第10製法 (環化)



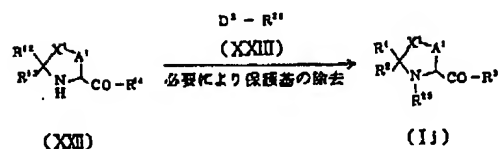
第7製法 (エーテル又はチオエーテル化A)



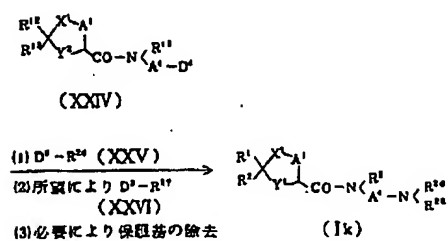
第8製法 (エーテル又はチオエーテル化B)



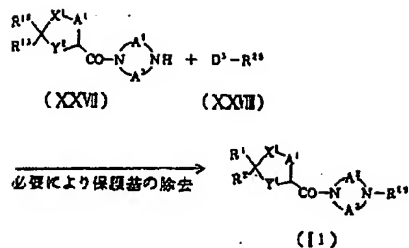
第11製法 (N-アルキル化A)



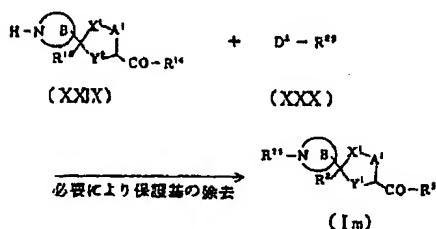
第12製法 (N-アルキル化B)



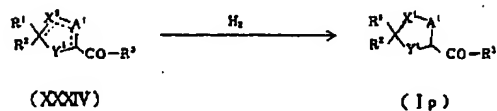
第 13 製法 (N-アルキル化 C)



第 14 製法 (N-アルキル化 D)



第 17 製法 (還元)

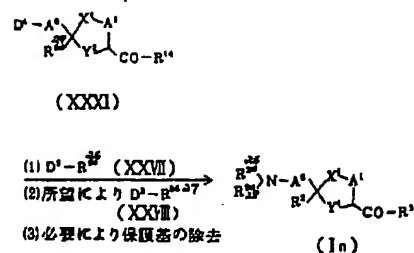


(反応式中、 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{X}^1, \text{A}^1, \text{Y}^1$ 及び Z は前記の意味を有し、他の記号は以下の意味を示す。

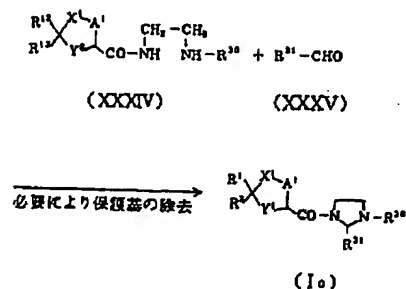
R^{13} : 保護基を有していてもよい R^1 と同一の基、
 R^{14} : 保護基を有していてもよい R^2 と同一の基、
 Y^1 : 保護基を有していてもよい Y^1 と同一の基、
 R^{14} : 保護基を有していてもよい R^3 と同一の基、
 R^{15} : 保護基を有していてもよい R^3 と同一の基、
 A^1 : 炭化水素 2 価基、
 R^{16} 及び R^{17} : 同一又は異って、水素原子又は低級アルキル基、
 R^{18} : アシル基よりカルボニル基を除去した残基、

(NB): 三級化されていないベンゼン環が縮合し

第 15 製法 (N-アルキル化 E)



第 16 製法



ていてもよい 5 乃至 6 員の含窒素ヘテロ環基、

R^{19} : 水素原子、低級アルキル基又は式 $\text{H-N} \text{---} \text{B}$ で示される基、

R^{20} : 保護基を有していてもよい R^1 と同一の基、

R^{21} : 保護基を有していてもよい R^2 と同一の基、

Y^1 : 保護基を有していてもよい Y^1 と同一の基、

R^{22} : 保護基を有していてもよい R^3 と同一の基、

A^1 : A^1 と同一の基又は式 $\text{---} \text{A}^1 \text{---} \text{X}^1 \text{---} \text{A}^1 \text{---}$ で示される 2 価基、

X^1 : 酸素原子又は硫黄原子、

A^1 : 低級アルキレン基、

D^1 及び D^2 : 一方が水酸基、メルカプト基、又はこれらのアルカリ金属置換体、他方がハロゲン原子又は有機スルホン酸残基、

R^{23} : 炭素数が 1 乃至 10 個のアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、アラルキル基、アリール基又はアリールオキシ低級アルキル基、アリールチオ低級アルキル基、

X^2 : 酸素原子又は硫黄原子、
 A^2 : ベンゼン環が縮合していてもよい 5 乃至

6員のヘテロ環2個基, 又は式 $-A^6-X^6$
 $-A^6-$ で示される基,

A^6 :ベンゼン環が縮合していてもよい5乃至
 6員のヘテロ環2個基,

R^{14} :保護基を有していてもよい R^3 と同一の基,

X^6 :酸素原子又は硫黄原子

Y^6 :酸素原子, 硫黄原子又はイミノ基($-NH-$),

D^3 :ハロゲン原子又は有機スルホン酸残基,

R^{15} :低級アルキル基, 低級アルコキシカルボ
 ニル基, 又はアシル基,

D^4 及び D^5 :一方が保護基を有していてもよい
 アミノ基, 他方がハロゲン原子又は有機
 スルホン酸残基,

~~R^{16} :酸素原子, 低級アルキル基又は D^4-A^6
 で示される基,~~

R^{16} : D^3 が保護基を有していてもよいアミノ基
 であるときは酸素原子, 低級アルキル基,
 又はアラルキル基, D^3 がハロゲン原子又
 は有機スルホン酸残基であるときは低級
 アルキル基又はアラルキル基, 又は D^3-
 R^{16} 一体でフタル酸イミドカリウム(但し,
 D^3 はハロゲン原子又は有機スルホン酸残基),

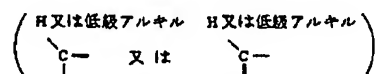
R^{17} : R^{16} と同一又は相異なる低級アルキル基又
 はアラルキル基,

R^{18} :酸素原子, R^{16} と同一の基又は R^{17} と同一

の基,
 R^{19} :酸素原子, 低級アルキル基, 又は式 $-A^6-$ で示される基,
 R^{20} :酸素原子, 低級アルキル基, 又はアラル
 キル基,

R^{21} :酸素原子, 低級アルキル基, アラルキル
 基, 又はアリール基,

X^7 :酸素原子, 硫黄原子, 又は置換基として
 低級アルキル基を有していてもよいメチ
 レン基, 若しくは置換基として低級アル
 キル基を有していてもよいメチン基,



……:いずれかの結合が2重結合。)

ここで, 保護基としては, アミノ基の保護基,
 カルボキシ基の保護基, メルカプト基の保護基,
 水酸基の保護基が挙げられ, アミノ基の保護基
 としてはベルジルオキシカルボニル基, p-メ

トキシベンジルオキシカルボニル基, p-メチ
 ルベンジルオキシカルボニル基, p-クロロベ
 ンジルオキシカルボニル基, p-ニトロベンジ
 ルオキシカルボニル基, p-フェニルアゾベン
 ジルオキシカルボニル基, p-メトキシフェニ
 ルアゾベンジルオキシカルボニル基, 3,5-ジ
 メトキシベンジルオキシカルボニル基, 3,4,5-
 ートリメトキシベンジルオキシカルボニル基,
 tert-ブトキシカルボニル基, tert-アミルオキ
 シカルボニル基, p-ビフェニルイソプロピル
 オキシカルボニル基, ジイソプロピルメチルオ
 キシカルボニル基などのウレタン型の保護基,
 ホルミル基, トリフルオロアセチル基, フタリ
 ル基, トシル基, o-ニトロフェニルスルフェ
 ニル基, p-メトキシ-o-ニトロフェニルス
 ルフェニル基, ベンゾイル基, クロロアセチル
 基などのアシル型の保護基, トリチル基, ベン
 ジル基, 2-ベンゾイル-1-メチルビニル基,
 トリメチルシリル基などのアルキル型の保護基,
 ベンジリデン基, 2-ヒドロキシアリリデン基

などのアリリデン型の保護基が挙げられる。

また, カルボキシ基の保護基としては, ベン
 ジル基, p-ニトロベンジル基, p-メトキシ
 ベンジル基, 2,4,6-トリメチルベンジル基,
 ペンタメチルベンジル基, メチル基, エチル基,
 tert-ブチル基, ベンズヒドリル基, トリチル基, フ
 タルイミドメチル基, シクロペンチル基, 2-
 メチルチオエチル基, フェナシル基, 4-ピコ
 リル基などのエステル残基が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては, ベンジル基,
 p-メトキシベンジル基, p-ニトロベンジル
 基, ベンズヒドリル基, トリチル基, ベンジル
 オキシカルボニル基, ベンゾイル基, エチルカ
 ルバモイル基, アセトアミドメチル基, エチル
 チオ基, ベンジルチオメチル基などが, また水
 酸基の保護基としてはベンジル基, tert-ブチ
 ル基, アセチル基, トリフルオロアセチル基, ベ
 ンジルオキシカルボニル基などがそれぞれ挙げ
 られる。

『炭化水素2個基』は, R^1, R^2, R^3 において置


換された炭化水素基に対応するものであり、アルキレン基、シクロアルカンジイル基、アリーレン基、非芳香族縮合多環式炭化水素2価基、アラルケニレン基が好適である。

『アルキレン基』は炭素数が1~20個の直鎖又は分岐状の基が好適であり、具体的にはメチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、ヘキサメチレン基、5-メチルペンタメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、ノナメチレン基、デカメチレン基、ウンデカメチレン基、ドデカメチレン基、トリデカメチレン基、テトラデカメチレン基、ペンタデカメチレン基、ヘキサデカメチレン基、ヘプタデカメチレン基、オクタデカメチレン基、ノナデカメチレン基、アイコサメチレン基等が挙げられる。

また、アルコラート(フェノラート)やチオラート(チオフェノラート)を形成するアルカリ金属原子としてはカリウムやナトリウム等が挙げられる。

『アシル基よりカルボニル基を除去した残基』としては、特に低級アルキル基、アラルキル基、ハロゲン置換又は未置換のアリール基、低級アルコキシ基が好適であり、これらの具体例としては前記と同一の基が挙げられる。

『三級化されていないベンゼン環が縮合しているもよい5乃至6員の含窒素ヘテロ環基』は、R¹及びR¹と同一の基であるときのR²が示す『ベンゼン環が縮合しているもよい5乃至6員のヘテロ環基』のうち、少なくとも1個の窒素原子を含みかつその窒素原子の少なくとも1個が三級化されていない基を意味し、1H-ピロリル基⁽⁵⁾又は4-ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、1H-1,2,3-トリアゾリル基、

『シクロアルカンジイル基』としては、各種シクロプロパンジイル基、各種シクロブタンジイル基、各種シクロペンタンジイル基、各種シクロヘキサンジイル基や各種シクロヘプタンジイル基が、『非芳香族縮合多環式炭化水素2価基』としては具体的には各種インデンジイル基、各種インデンジイル基、各種テトラヒドロナフタレンジイル基、各種ジヒドロナフタレンジイル基、各種1,2-ベンゾ-1-シクロヘプテンジイル基、各種フルオレンジイル基、各種2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[e]インデンジイル基、各種1H-ベンズ[e]インデンジイル基が好適なものとして例示される。また、『アリーレン基』としてはフェニレン基(o,m,p)、各種ナフタレンジイル基等が挙げられる。『アラルケニレン基』は、炭素数が1乃至6個の低級アルキレン基と、上記『アリーレン基』とが結合したアリールアルカンの2価基を意味し、アリーレン基としてフェニレン基、低級アルキレン基としてメチレン基で例示すれば $-CH_2-$  となる。

2H-1,2,3-トリアゾリル基、1H-1,2,4-トリアゾリル基、4H-1,2,4-トリアゾリル基、1H-1,2,3,4-テトラゾリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、1H-インダゾリル基、2H-インダゾリル基、1,4-ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、4'-チアゾリニル基、チアゾリジニル基、4'-オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、4'-イソオキサゾリル基、イソオキサゾリジニル基等が挙げられる。







D¹, D², D³, D⁴ 及び D⁵ が示す『ハロゲン原子』としてはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等が、有機スルホン酸残基としてはメタンスルホンオキシ基、エタンスルホンオキシ基等のアルキルスルホンオキシ基や、ベンゼンスルホンオキシ基やトルエン(特にp-トルエン)スルホンオキシ基などのアリールスルホンオキシ基が挙げられる。

R¹³ が示す『シクロアルキル低級アルキル基』

は、前記『低級アルキル基』の任意の水素原子が前記『シクロアルキル基』で置換された基を示し、低級アルキル基としてメチル基、シクロアルキル基としてシクロヘキシル基で例示すればシクロヘキシルメチル基となる。

同様に『アリーロキシ低級アルキル基』や『アリールチオ低級アルキル基』は、前記『低級アルキル基』の任意の水素原子が前記『アリーロキシ基』や『アリールチオ基』で置換された基を意味し、低級アルキル基としてプロピル基、アリーロキシ基やアリールチオ基としてフェノキシ（又はフェニルチオ）基で例示すれば、フェノキシ（又はフェニルチオ）プロピル基となる。

A'やA²が示す『ベンゼン環と縮合していてもよい5乃至6員のヘテロ環2価基』は、R¹及びR¹と同一の基である場合のR²が示す置換されたベンゼン環と縮合してもよい5乃至6員のヘテロ環基』に対応するものであり、具体的にはビリジン環で例示すればビリジン-2,3-

ジイル基 ()、ビリジン-2,4-ジイル基 ()、ビリジン-2,5-ジイル基 ()、ビリジン-2,6-ジイル基 ()、ビリジン-3,4-ジイル基 ()、ビリジン-3,5-ジイル基 ()の各種ビリジンジイル基となる。

その他の基は前記と同様である。

以下各製法につき詳述する。

第1製法

本発明化合物(I)は、一般式(II)で示される保護基を有していてもよいヘテロ環カルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式(III)で示される保護基を有していてもよいアミンとを反応させ、次いで必要により保護基を除去することにより製造することができる。

化合物(II)の反応性誘導体としては、酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等との活性エステル；対称酸酐無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物等が挙げられる。

化合物(II)を遊離のカルボン酸で反応させるときは、ジシクロヘキシルカルボジイミドや1,1'-カルボニルジイミダゾール等の縮合剤の存在下に実施するのが有利である。

反応条件は原料化合物、殊に化合物(II)の反応性誘導体の種類によって若干異なるが、ビリジン、

テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、メチレンクロリド、ジクロルエタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な有機溶媒中、原料化合物(II)、(III)を等モル乃至一方を過剰モルを用いて反応させるのが有利である。

反応性誘導体の種類によって、あるいは原料化合物(III)の塩を用いる場合など、反応に際し、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ビリジン、ピコリン、ルチジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基などの塩基の存在下に実施するのが有利な場合がある。なお、原料化合物(III)を過剰モルとして反応を促進させることもできる。また、ビリジンは溶媒を兼ねることもできる。

反応温度は反応性誘導体の種類によって異なり、適宜設定される。

本反応においては、他にメルカプト基や反応性のアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基が存在しない方が好ましいが、保護基を導入して反応させた後保護基を除去することによって目的物とすることができる。

保護基の脱離は、保護基の種類によって異なる。

例えばアミノ基の保護基が置換又は未置換のベンジルオキシカルボニル基などである場合には接触還元が好適であり、場合によっては臭化水素酸/酢酸、臭化水素酸/トリフルオロ酢酸、フッ化水素酸などによる酸処理が用いられる。tert-ブトキシカルボニル基などの他のウレタン型保護基は臭化水素酸/酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、塩酸/酢酸、塩酸/ジオキサンなどによる酸処理が有利である。

また、カルボキシ基の保護基が、メチル基、エチル基であるときは、ケン化により、ベンジル基^キ各種置換ベンジル基は接触還元やケン化により、tert-ブチル基は上記と同様の酸処理により、トリメチルシリル基は水と接触させることにより、

それぞれ容易に除去される。

メルカプト基や水酸基の保護基は、大方、ナトリウム/液体アンモニア処理やフッ化水素酸処理により除去できる他、保護基の種類によっては（例えばO-ベンジル、O-ベンジルオキシカルボニル、8-p-ニトロベンジル）接触還元を適用して、また、アシル系の保護基であるときは酸又はアルカリの存在下加水分解することにより除去することができる。

これらの処理は、常法によって行うことが可能である。

第2製法

一般式(Ia)で示されるY[#]がイミノ基である化合物は、一般式(IV)で示されるオキサゾリジンジオン環結合ヘテロ環化合物と、化合物(III)との反応によって製造することもできる。

化合物(IV)は、化合物(II)のC₂を活性化すると共にアミノ基を同時に保護した化合物であってアミド化法の範疇に含まれる。

反応法、保護基とその除去は第1製法と同様である。

第3製法

本発明化合物にはR¹としてカルバモイル基あるいはモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基を有する炭化水素基置換アミノ基であるアミド化合物も含まれており、一般式(Ib)で示されるかかる化合物は、一般式(V)で示される側鎖カルボン酸又はその反応性誘導体と一般式(VI)で示されるアミン類とを反応させ、必要により保護基を除去することにより製造できる。

反応条件等は第1製法と同様である。

第4製法

一般式(Ic)で示される本発明化合物は、対応する環状2級アミン(VII)に、一般式(VIII)で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体を反応させ次いで必要により保護基を除去することにより製造することができる。

このN-アシル化反応は、第1製法と同様に実

施することができる。

第5製法

一般式(I4)で示される本発明化合物は、対応するヘテロ環2級アミン(IX)と、一般式(X)のカルボン酸又はその反応性誘導体と反応させ次いで必要により保護基を除去することによって製造することが可能である。

反応条件等は第1製法と同様である。

第6製法

本発明化合物中にはR¹及びR¹と同一の基である場合のR¹として環状2級アミン含有ヘテロ環にアシル基が結合した化合物(Ie)も含まれており、化合物(XI)と(XII)又はその反応性誘導体とを第1製法と同様に反応処理して製造できる。

第7製法

本発明化合物中にはエーテルあるいはチオエーテル化合物が含まれており、そのような化合物にあっては常法のエーテル化法やチオエーテル化法

を適用して製造可能である。

常法中、最も一般的な方法であるアルコール又はメルカプタン又はそのアルカリ金属置換体とハロゲン化物又はスルホネートとを反応させる方法が最も有利に用いられる。

一般式 (If) で示されるエーテル又はチオエーテル化合物は、一般式 (XIV) で示されるヒドロキシ若しくはメルカプト化合物若しくはこれらのアルカリ金属置換体、又はハライド若しくはスルホネート化合物と、一般式 (XV) で示されるハライド若しくはスルホネート化合物、又はヒドロキシ若しくはメルカプト化合物若しくはこれらのアルカリ金属置換体とを反応させることにより製造される。

反応は、化合物 (XIV) と化合物 (XV) とをほぼ等モル、あるいは一方をやや過剰モルとして、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン(2-ブタノン)、メタノール、エタノール、エチレンクロリド、クロロホルム、エーテル、テトロヒドロフラン、ジオキサンなどの有機溶媒又は水、あるいは水と有

機溶媒との混合溶媒中で行われる。

原料化合物 (XIV) 又は (XV) として、アルカリ金属置換体を使用しないときは、塩基の存在下に行われ、そのような塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリトン B などの塩基が好適に用いられる。

反応温度は特に限定されないが、通常室温下ないしは加温下に設定される。

原料化合物 (XIV) 中に遊離のメルカプト基又はそのアルカリ金属置換体が他に存在するときは、通常その部分においても同時にチオエーテル化される。

また、置換基の種類によっては副反応を抑制するために保護基を導入して反応させるのが好適であり、反応後の保護基の脱離は第1製法中の記載と同様にして処理することにより行なわれる。

第8製法

一般式 (Ig) で示されるエーテル又はチオエーテル化合物は、化合物 (XVI) と化合物 (XVII) との反応に

より製造することができ、反応条件等は第7製法と同様である。

第9製法

また、一般式 (Ih) で示されるエーテル又はチオエーテル化合物も、化合物 (XIII) 及び化合物 (XIX) を原料化合物として第7製法と同様に処理して製造される。

第10製法

本発明化合物中、X' が酸素原子又は硫黄原子である化合物 (II) は、一般式 (XX) で示されるケトン(又はアルデヒド)と、一般式 (XXI) で示されるジオール、ジチオール、ヒドロキシメルカプタン又はアミノアルコール、アミノメルカプタン化合物とを原料化合物とする環化反応を適用して製造することができる。

反応は、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類や含水アルコールなどの溶媒中化合物 (XX) と化合物 (XXI) とをほぼ等モルあるいは一方の原料化合物をやや過剰量用いて、

通常室温下に行なわれる。更に、ベンゼン、トルエンなどの共沸脱水溶媒を用い、ディンソースターク装置などの脱水手段を施しながら実施することもできる。なお、本反応においては、他にメルカプト基、アミノ基やカルボキシル基などが存在しない原料が有利であるが、これらの基を保護して実施することができる。

これらの保護基の脱離は第1製法と同様である。

第11製法

一般式 (Ij) で示されるN-置換化合物は、一般式 (XXII) で示される対応する環式第2アミンと一般式 (XXIII) で示されるハライド又はスルホネート化合物とを反応させ、次いで必要により保護基を除去することにより製造される。

原料化合物 (XXIII) としてハライド化合物を用いる反応は、第7製法と同様の溶媒中、化合物 (XXII) に対して化合物 (XXIII) とをほぼ等モルあるいは一方をやや過剰モル用いて、室温乃至加温下、あるいは加熱還流して実施するのが有利である。

この反応に際し、ビリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルアミン等の二、三級塩基や炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を添加することが反応を円滑に進行させる上に有利な場合がある。

原料化合物(XXIII)として有機スルホン酸残基で置換された化合物を使用する反応は、化合物(XXII)と化合物(XXIII)とほぼ等モルあるいは一方をやや過剰モルとして第7製法と同様の溶媒中、冷却下あるいは室温下に行うのが有利である。反応時間は種々の反応条件を考慮して適宜設定される。

本反応においても他にメルカプト基、反応性のカルボキシ基、水酸基などが存在しない方が好ましいが、保護基を導入して反応させて目的物とすることもできる。また、他に反応性のアミノ基が存在するときは、反応条件によってはそのアミノ基も同時にN-アルキル化を受ける場合があり、容易に脱離する保護基を導入して反応させ保護基

を除去して目的物とすることもできる。

保護基の脱離等については第1製法に記載のとおりである。

第12製法

本発明の化合物中R'がジアミンタイプの置換基である化合物は、一般式(XXIV)で示されるアミン又はハライド若しくはスルホネートと、一般式(XXV)で示されるハライド若しくはスルホネート又はアミンとを反応させる方法を適用して製造できる。

反応条件中溶媒、温度条件、塩基の添加や保護基の脱離等については第11製法とほぼ同様であるが、原料化合物の使用量は目的物として対称型ジ置換アミノ化合物を製造するときは化合物(XXIV)あるいは化合物(XXV)の一方が他方に対してほぼ2倍モル、好ましくは化合物(XXIV)としてアミンを用い化合物(XXV)としてハライド等を用いそのハライド等の化合物(XXV)をアミノ化合物(XXIV)に対してほぼ2倍モル用いる。また、目的物とし

てモノ置換アミン又はモノ置換アミンを原料としてジ置換アミンを製造するときは、それぞれの原料化合物はほぼ等モルが適当である。

なお、目的物としてモノ置換アミンを製造する際は、三級アミノ化を抑制して目的物を収率よく製造するためにD'又はD'のアミノ基に三級化抑制用の保護基、例えばトルエンスルホニルオキシ基、アセチル基、フェニルスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、ビスベンゼンスルホニル基等を導入して2級アミノ化するのが好ましい。

また、D'がハロゲン又は有機スルホン酸残基を示すハライド又はスルホネート化合物(XXIV)を原料として一級アミンを製造するときは、化合物(XXV)としてアンモニア類を用いることもできるが、フタル酸イミドカリウムを用いて反応させた後、保護基を除去する方法を適用するのが有利である。

第13製法

本発明化合物中(I1)の化合物は、対応する炭式

2級アミン(XXVI)と化合物(XXVII)との反応により製造することができる。反応条件等は第11製法とほぼ同様である。

第14製法

また、化合物(Im)も、第11製法と同様に処理して、原料化合物(XXX)及び(XXX)より誘導することができる。

第15製法

R'及びR'と同一の基である場合のR'にアミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基を有する本発明化合物(Ia)は、第12製法と同様に処理して製造することができる。

第16製法

本発明化合物中、基 $\text{--N} \begin{array}{c} \text{Al} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{A} \end{array} \text{--N--R}'$ が5員環であるイミダゾリジン化合物を製造しようとする場合には、種々の1,3-ジアゾール合成法の適用が考えられるが、化合物(Io)を製造する場合に一般式

(XXXIV) で示される対応するエチレンジアミンの一方の窒素原子とアミド結合している化合物を原料化合物として、これを環化させる方法が有利である。反応試料としては種々のカルボニル化合物を用いることができるが、炭化水素系の置換基の導入をも考慮すれば一般式 (XXXV) で示されるアルデヒド類が好適である。

反応は、モレキュラーシーブを添加した反応に不活性な有機溶媒（例えばトルエンなど）中で化合物 (XXXIV) と (XXXV) とを加熱することにより行うことができる。

この反応においても、他にメルカプト基、アミノ基、カルボキシル基などが存在しない化合物が有利であるが、場合により保護基を導入して実施することも可能である。その場合の保護基の除去は第1製法と同様に行なわれる。

第17製法

本発明化合物中には、還元手段の適用により取得できる化合物が種々含まれている（例えば $C=C-C-C$ 、

$C=C-C \begin{smallmatrix} C=C \\ C-C \end{smallmatrix}$ 又は、 NO_2-NH_2 、 $S-S-SH$ 等々）。

式示した方法は、特に基本骨格である飽和ヘテロ環化合物を、対応する不完全水素化ヘテロ環の還元により製造する方法である。

還元は、白金黒、酸化白金、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の還元触媒の存在下に接触還元する方法が有利である。

その他の製造法

以上は、アミド化法、エーテル又はチオエーテル化法、環化反応やN-アルキル化反応等につき詳述したが、本発明化合物は種々の官能基を含んでおり、その基の特徴から種々の方法を適用して製造することが可能である。

例えば、本発明化合物 (I) 中、置換基として遊離のカルボキシル基を有する化合物は対応するエステルより常法によりエステル残基を除去することにより、また逆に置換基としてエステル形成された低級アルコキシカルボニル基である化合物は対

応するカルボン酸又はその反応性誘導体と低級アルコール又は低級アルキルハライドなどアルコール成分の反応性誘導体とを反応させ、常法のエステル形成反応を施すことにより製造することができる。

このようにして製造された本発明化合物 (I) は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。塩は通常用いられる造塩反応に付すことにより製造することができる。

単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行なわれる。

なお、本発明化合物には前記の如く、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマー等の光学異性体、シス体、トランス体の幾何異性体やケト型、エノ型、互変異性体等が単独であるいは混合物として存在する。ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法により（たとえば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割

する方法等）立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。

幾何異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。

（発明の効果）

本発明化合物 (I) 及びその塩は、PAF拮抗作用を有し、PAFによって惹起される種々の疾病の治療、予防に有用である。殊に抗喘息剤、抗炎症剤、抗潰瘍剤、ショック症状の緩和剤、虚血性心・脳疾患、肝疾患、血栓症および腎炎の治療剤、臓器移植時の拒絶抑制剤等として利用できる。

また、本発明化合物中には、血管拡張作用をも有する化合物が含まれており、そのような化合物にあつては、血管拡張剤としても有用である。

本発明の化合物の抗PAF作用はつぎの方法によって確認されたものである。

PAFによる血小板凝集に対する作用

方法：体重約3kgの雄性日本白色家兎の耳動脈より3.8%クエン酸ナトリウム水溶液を1容入れたプラスチックシリンジに血液を9容採取した。血液を270×gで10分間、室温で遠心しその上清を富血小板血漿（以下、PRP）とし、残りをさらに1100×gで15分間遠心して乏血小板血漿（以下、PPP）を得た。PRPをPPPで稀釈して血小板数を50万個/μlに調整した後、PAFによる血小板凝集をボーンとクロス（ジャーナル オブ ファイジオロジー、168巻、178-195頁（1963年））〔O. V. R. Born and M. J. Cross, Journal of Physiology, 168, 178-195, (1963)〕の方法により測定した。すなわち、NBSヘマトレーサー（二光バイオサイエンス）を用い、PAF(10⁻⁸M)によるPRPの光透過度の変化を測定した。なお、化合物はPAF添加の2分前に加え、対照におけるPAFによる最大光透過度に対する抑制率からIC₅₀値（50%抑制濃度）を求めた。

| 実施例 番号 | IC ₅₀ (μM) | 実施例 番号 | IC ₅₀ (μM) | 実施例 番号 | IC ₅₀ (μM) |
|-----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|--------------------------|
| 20 | 0.8 | 60 | 0.760 | 89 | 0.400 |
| 22 | 0.790 | 61 | 0.770 | 90 | 0.067 |
| 23 | 0.430 | 63 | 0.590 | 91 | 0.071 |
| 24 | 0.250 | 64 | 0.390 | 92 | 0.260 |
| 32 | 0.490 | 65 | 0.120 | 93 | 0.630 |
| 34 | 0.950 | 66 | 0.430 | 97 | 0.120 |
| 36 | 0.860 | 67 | 0.071 | 105 | 0.940 |
| 37 | 0.054 | 71 | 0.064 | 117 | 0.260 |
| 46 | 0.560 | 72 | 0.900 | 118 | 0.630 |
| 48 | 0.450 | 76 | 0.900 | 119 | 0.079 |
| 49 | 0.085 | 77 | 0.430 | 120 | 0.170 |
| 50 | 0.800 | 78 | 0.280 | 121 | 0.19 |
| 54 | 0.240 | 80 | 0.340 | 123 | 0.18 |
| 55 | 0.160 | 81 | 0.028 | 124 | 0.18 |
| 56 | 0.120 | 82 | 0.160 | 125 | 0.45 |
| 57 | 0.200 | 83 | 0.034 | 126 | 0.18 |
| 58 | 0.390 | 84 | 0.220 | 127 | 0.46 |
| 59 | 0.210 | 85 | 0.072 | 128 | 0.97 |
| | | | | 142 | 0.064 |

結果：表1に示したように、本発明化合物の多数がウサギ血小板において抗PAF作用（IC₅₀値10⁻⁶M以上）を示し、特に、実施例37、49、67、71、81、83、85、90、91、119、142では強く、そのIC₅₀値は2.8×10⁻⁸～8.5×10⁻⁶Mであった。

これらの化合物はADP（3μM）、アラヤドン酸（100μM）およびコラーゲン（10μg/ml）による血小板凝集に対しては抑制作用を示さないことから（データは示さず）、PAFに特異的な拮抗薬と思われる。

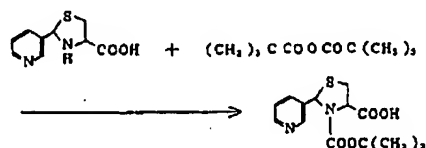
（実施例）

以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。

なお、前記原料化合物中には、新規化合物が含まれておりその製法を参考例に示す。

なお、文中NMRはTMSを内部標準とする核磁気共鳴スペクトルを、MSはマススペクトルを、LAHは水素化リチウムアルミニウムを、HOBTは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを、DCCはジシクロヘキシルカルボジイミドを、THFはテトラヒドロフランを、DMFはN-ジメチルホルムアミドを表わす。

参考例 1.

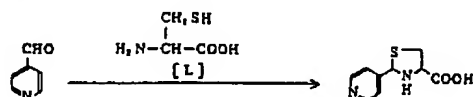


L-システインとピリジン-3-アルデヒドとから製造された

特開平2-179 (21)

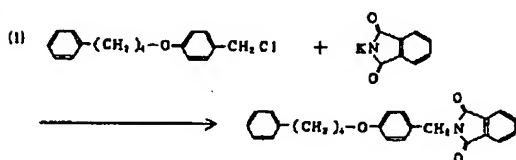
2-(3-ピリジル)チアゾリジンを4-カルボン酸 2.1g, 水 20 ml, ジオキサン 40 ml の混液にジ-tert-ブチルジカルボネート 2.4g, 及び1規定水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を 4℃以下で加え, 室温で 30 分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し, 水 30 ml を加え, 0.5 M のクエン酸水溶液を加え pH 2~3 としたのち酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧濃縮し残留物を酢酸エチルより再結晶して N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 1g を得た。融点 167~169℃。

参考例 2.

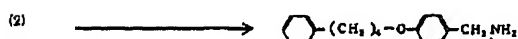


ピリジン-4-アルデヒド 1.07g と L-システイン 1.21g を 60% エタノール中還流温度に 4 時間

参考例 4.



p-クロロメチル-(4-フェニルブトキシ)ベンゼン 1.20g 及びフタルイミドカリ 1.15g の N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml 中溶液を 100℃で 3 時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し水 3 回, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧で留去して得られた固体を酢酸エチルから再結晶して N-[p-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]フタルイミド 1.85g を得た。融点 106~107.5℃



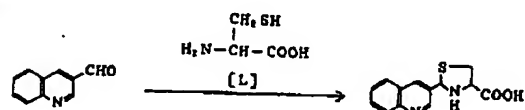
III で得られた N-[p-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]フタルイミド 920 ㎎ とヒドラジン水和物 200 ㎎ のエタノール 10 ml 中溶液を 3 時間

加熱した。活性炭 100 ㎎ を温時に加えろ過した。冷時析出した結晶をろ取しエタノールで洗い, 2-(4-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 1.2g を得た。融点 171~173℃。

NMR (DMSO-d₆)

δ: 3.0~3.5 (2H), 3.9~4.2 (1H), 5.56, 5.78 (各 s, 合せて 1H), 7.4~7.6 (2H), 8.5~8.6 (2H)

参考例 3.



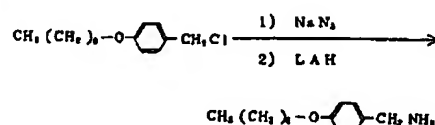
キノリン-3-アルデヒド 1.57g 及び L-システイン 1.21g を 50% エタノール 50 ml に溶解し, 室温で 1 時間攪拌した。析出した結晶を吸引捕集し, 50% エタノールで洗い, 乾燥して 2-(3-キノリル)チアゾリジン-4-カルボン酸 1.95g を得た。融点 173~175℃ (分解)

加熱還流した。冷後, 分離した固体をろ過し去り, 母液を濃縮した。残留物にクロロホルムを加え, 不溶物をろ別した。この母液を濃縮して p-(4-フェニルブトキシ)ベンジルアミン 190 ㎎ を得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 1.6~1.9 (4H), 2.5~2.8 (2H), 3.75 (2H, br), 3.8~4.0 (2H), 6.7~6.9 (2H), 7.1~7.3 (7H)

参考例 5.



p-クロロメチル-(4-フェニルブトキシ)ベンゼン 900 ㎎ の N,N-ジメチルホルムアミド 25 ml 中溶液にナトリウムアジド 1.25g の水 2.5 ml 中溶液を加え, 100℃で 6 時間攪拌した。冷後, 反応混合物を水で希釈し, エーテルで生成物を抽出した。エーテル層を水, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水

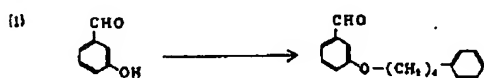
硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。得られた残留油状物のテトラヒドロフラン 10 ml 中溶液を、水素化リチウムアルミニウム 200 毫のテトラヒドロフラン 15 ml 中懸濁液へ、0℃で5分間かけて滴下した。同温度で1時間、室温で1時間攪拌したのち、硫酸ナトリウム 10 水和物を加え、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した。不溶物を濾過し去り、母液を減圧濃縮して p-ヘブチルオキシベンジルアミン 860 毫を得た。

MS : m/z 221 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ : 0.8~1.0 (3H), 1.2~1.5 (10H), 1.6~1.9 (2H), 3.80 (2H, s), 3.94 (2H, t), 6.87 (2H, d), 7.22 (2H, d)

参考例 6.

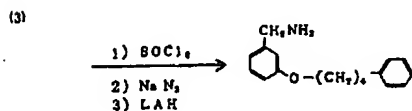


m-ヒドロキシベンズアルデヒド 380 毫, 1-

酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して m-(4-フェニルブトキシ)ベンズアルアルコール 510 毫を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 1.6~1.9 (4H), 2.6~2.8 (2H), 3.9~4.1 (2H), 4.60 (2H, s), 7.2~7.5 (9H)



m-(4-フェニルブトキシ)ベンズアルアルコール 510 毫をベンゼン 5 ml に溶解し、塩化チオニル 1.4 g を加え室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して m-クロロメチル(4-フェニルブトキシ)ベンゼン 520 毫を得た。この化合物を引き続き参考例 4 の方法で処理して、m-(4-フェニルブトキシ)ベンジルアミン 470 毫を得た。

MS : m/z 255 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

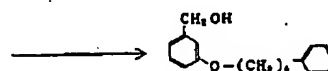
ブromo-4-フェニルブタン 600 毫及び炭酸カリウム 580 毫の N,N-ジメチルホルムアミド 3 ml 中混液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1 規定水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。酢酸エチル層を減圧濃縮して m-(4-フェニルブトキシ)ベンズアルデヒド 660 毫を得た。

MS : m/z 254 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ : 1.6~1.9 (4H), 2.6~2.8 (2H), 4.06 (2H, t), 7.2~7.4 (9H), 9.96 (1H, s)

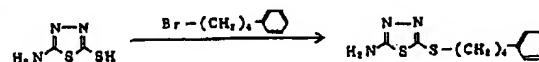
(2)



m-(4-フェニルブトキシ)ベンズアルデヒド 660 毫のメタノール 10 ml 中溶液に水素化ホウ素ナトリウム 200 毫を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得た残留物に、5%塩酸を加え、酢酸エチルで生成物を抽出した。

δ : 1.6~1.9 (4H), 2.6~2.8 (2H), 3.6~3.9 (2H), 3.9~4.1 (2H), 6.7~6.9 (3H), 7.2~7.4 (6H)

参考例 7.

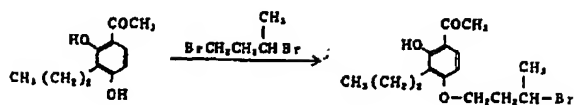


2-アミノ-5-メルカプト-1,3,4-チアジアゾール 320 毫, 1-ブromo-4-フェニルブタン 430 毫及び炭酸カリウム 350 毫の N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml 中混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1 規定水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。得られた残液を酢酸エチルから再結晶して 2-アミノ-5-[(4-フェニルブチル)チオ]-1,3,4-チアジアゾール 300 毫を得た。融点 111℃

元素分析値 (C₁₇H₁₇N₃S₂ として)

| | C(%) | H(%) | N(%) | S(%) |
|-----|-------|------|-------|-------|
| 理論値 | 54.31 | 5.70 | 15.83 | 24.16 |
| 実験値 | 54.29 | 5.69 | 15.88 | 23.90 |

参考例 8.



2,4-ジヒドロキシ-3-プロピルアセトフェノン 5.0g, 1,3-ジブロモプロタン 11.1g, 炭酸カリウム 6.0g 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド 50 滴のアセトン 130 ml 中混合物を一夜加熱還流した。冷後、不溶物を濾別し、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）で精製し1-[4-(3-プロモプロトキシ)-2-ヒドロキシ-3-プロピルフェニル]エタノン 2.47g を得た。融点 53～55℃

元素分析値 (C₁₅H₂₁O₃Br として)

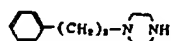
ノール 20 ml, 10%水酸化ナトリウム水溶液 20 ml に溶解して、100℃で12時間撹拌した。冷却後、反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール：25%アンモニア水＝100：10：1）で精製し、油状の1-(4-フェニルブチル)ピペラジンを得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 1.34～1.85 (4H, m), 2.20～3.04 (12H, m), 7.04～7.40 (5H, m)

MS: m/z 217 (M⁺)

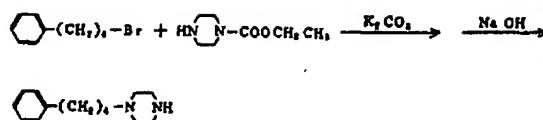
参考例 10.



1-エトキシカルボニルピペラジンと1-ブromo-3-フェニルプロパンを出発原料として、参考例 9 と同様に処理して1-(3-フェニルプロ

| | C(%) | H(%) | Br(%) |
|-----|-------|------|-------|
| 理論値 | 54.72 | 6.43 | 24.27 |
| 実験値 | 54.98 | 6.40 | 23.91 |

参考例 9.



1-エトキシカルボニルピペラジン 1.93g, 炭酸カリウム 1.76g, 2-ブタノン 15 ml の混液に室温下1-ブromo-4-フェニルブタン 2.47g と2-ブタノン 5 ml の溶液を加えた。80℃で12時間撹拌後冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、1-エトキシカルボニル-4-(4-フェニルブチル)ピペラジンを得た。得られた化合物をエタ

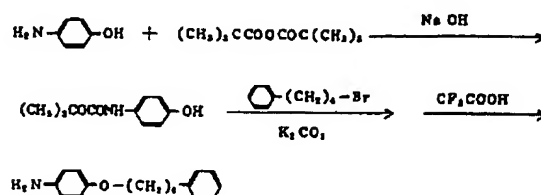
ビル)ピペラジンを得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 1.63～1.87 (2H, m), 2.44～3.00 (12H, m), 7.04～7.44 (5H, m)

MS: m/z 203 (M⁺)

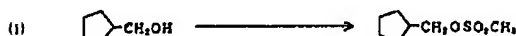
参考例 11.



p-アミノフェノール 3.06g と 10%水酸化ナトリウム水溶液の 30 ml の混液に室温でジ-tert-ブチル-ジ-カルボネート 6.43g と THF 5 ml の溶液を加えた。80℃で12時間撹拌後冷却し、反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、p-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェノール^{0.36g}を得た。得られた化合物300mgと炭酸カリウム210mg、2-ブタノン10mlの混液を室温下30分間撹拌した後、室温で1-ブロム-4-フェニルブタン310mgと2-ブタノン5mlの溶液を加え、80℃で12時間撹拌した。冷却後反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼン^{0.2g}を得た。得られた化合物に氷冷下トリフルオロ酢酸5mlを加え、氷冷下30分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮してp-(4-フェニルブトキシ)アニリン^{0.12g}を得た。

参考例 13.



シクロペンタンメタノール1.11g、トリエチルアミン1.50gのジクロロメタン30ml中の溶液に、氷浴上で冷却しながら、メタンスルホンクロリド1.52gを5分間で滴下した。反応混合物を室温で30分間撹拌し、水3回、飽和食塩水1回で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮してシクロペンタンメチルメタンスルホネート2.06gを得た。

NMR (CDCl₃)

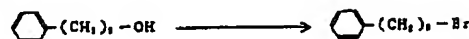
δ: 1.1~1.9 (8H, m), 2.1~2.5 (1H, m), 2.02 (3H, s), 4.13 (2H, d, J=7Hz),

MS: m/z 178 (M⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 1.66~1.90 (4H, m), 2.67 (2H, t), 3.90 (2H, t), 6.56~6.82 (4H, m), 7.13~7.33 (5H, m)

MS: m/z 241 (M⁺)

参考例 12.



5-フェニルペンタン-1-オール20g、47%臭化水素酸30mlの混液を6時間加熱還流する。反応液を冷却しn-ヘキサンで抽出する。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝100：1）で精製し、1-ブromo-5-フェニルペンタン16.87gを得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 1.28~2.03 (6H, m), 2.63 (2H, t), 3.42 (2H, t), 7.08~7.40 (5H, m)

MS: m/z 228 (M⁺+1)

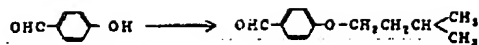
(ii)で得られたシクロペンタンメチルメタンスルホネート0.80g、p-ヒドロキシベンズアルデヒド0.60g及び無水炭酸カリウム0.93gのN,N-ジメチルホルムアミド6ml中混合物を70℃で一夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗った。有機層を、1規定水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮してp-シクロペンタンメトキシベンズアルデヒド460mgを得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 1.2~2.0 (8H), 2.40 (1H, quintet, J=7Hz), 3.92 (2H, d, J=7Hz), 6.99 (2H, d, J=10Hz), 7.86 (2H, d, J=10Hz), 9.88 (1H, s)

MS: m/z 204 (M⁺)

参考例 14



p-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.00 g, ヨウ化イソアミル 1.46 g 及び炭酸カリウム 1.80 g の N,N-ジメチルホルムアミド 15 ml 中混合物を2日間室温で撹拌した。反応混合物に水を加え, 生成物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1規定水酸化ナトリウム, 水及び飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸マグネシウム上で乾燥し, 減圧下濃縮して p-(3-メチルブトキシ)ベンズアルデヒド 1.34 g を得た。

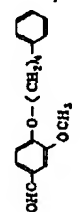
NMR (CDCl₃)

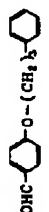

δ : 0.97 (6H, d, J=7Hz), 1.6~1.9 (3H),
4.08 (2H, t, J=7Hz), 6.99 (2H, d, J=8Hz),
7.87 (2H, d, J=8Hz), 9.90 (1H, s)

MS : m/z 192 (M⁺)

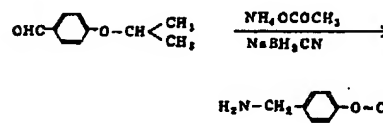
参考例 15~17

参考例 14 と同様に以下化合物を得た。

| | | |
|---------------|---|--|
| 参考例 17 化合物 |  <p>3-メトキシ-4-(4-イソプロポキシ)ベンズアルデヒド</p> | <p>理化学的性状</p> <p>NMR (CDCl₃)</p> <p>δ : 1.6~2.0 (4H), 2.6~2.8 (2H), 3.90 (3H, s), 4.10 (2H, br, t), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 7.1~7.5 (7H), 9.85 (1H, s)</p> <p>MS : m/z 284 (M⁺)</p> |
|---------------|---|--|

| | | |
|---------------|--|--|
| 参考例 15 化合物 |  <p>p-(3-イソプロポキシ)ベンズアルデヒド</p> | <p>理化学的性状</p> <p>NMR (CDCl₃)</p> <p>δ : 2.18 (2H, m), 2.83 (2H, br t), 4.03 (2H, t, J=7Hz), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 7.22 (3H, br), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 9.88 (1H, s)</p> <p>MS : m/z 240 (M⁺)</p> |
| 参考例 16 化合物 |  <p>p-(3-イソプロポキシ)ベンズアルデヒド</p> | <p>理化学的性状</p> <p>NMR (CDCl₃)</p> <p>δ : 2.30 (2H, quinet, J=6Hz), 4.19 (2H, t, J=6Hz), 4.39 (2H, t, J=6Hz), 6.7~7.3 (7H), 7.87 (2H, d, J=9Hz), 9.93 (1H, s)</p> <p>MS : m/z 258 (M⁺)</p> |

参考例 18



p-イソプロポキシベンズアルデヒド 770 ㎎, 酢酸アンモニウム 4.0 g のメタノール 20 ml 中溶液にナトリウムシアノボロハイドライド 330 ㎎を加えた混合物を室温で 40 時間撹拌した。反応混合物に濃塩酸を加え, pH を 2 以下にした。濃縮したのち, 残留物を水に溶解し, 酢酸エチルで洗浄した。水層に固体の水酸化カリウムを加え, pH を 11 以上とした。酢酸エチルで生成物を抽出した。酢酸エチル層を水, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウム上で乾燥し, 減圧下濃縮して p-イソプロポキシベンジルアミン 110 ㎎を得た。

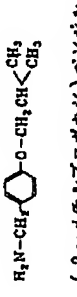
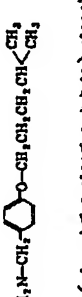
NMR (CDCl₃)

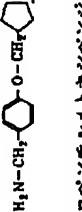
δ : 1.28 (6H, d, J=6Hz), 1.50 (2H, D₂O で消失), 3.71 (2H, s), 4.46 (1H, hept., J=6Hz), 6.75 (2H, d, J=8Hz), 7.14 (2H, d, J=8Hz)

MS : m/z 165 (M⁺)

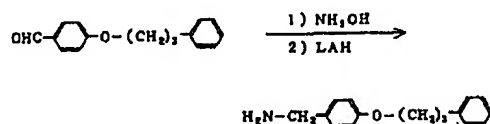
参考例 19~21

参考例 18 と同様に以下化合物を得た。

| | |
|---|--|
| 参考例 19 化合物  p-(2-メチルプロポキシ)ベンジル アミン | 理化学的性状 NMR(CDCl ₃) δ: 1.02(6H, d, J=7Hz), 1.5(2H, D ₂ Oで消失), 2.06(1H), 3.70(2H, d, J=6Hz), 3.77(2H, s), 6.84(2H, d, J=9Hz), 7.20(2H, d, J=9Hz) MS: m/z 179 (M ⁺) |
| 参考例 20 化合物  p-(4-メチルベンチルオキシ)ベンジル アミン | 理化学的性状 NMR(CDCl ₃ , 中) δ: 0.97(6H, d, J=6Hz), 1.5(2H, D ₂ Oで消失), 1.3~2.1(5H), 3.78(2H, s), 3.95(2H, t, J=6Hz), 6.86(2H, d, J=9Hz), 7.29(2H, d, J=9Hz) MS: m/z 207 (M ⁺) |

| | |
|---|---|
| 参考例 21 化合物  p-(4-メチルベンチルオキシ)ベンジルアミン | 理化学的性状 NMR(CDCl ₃) δ: 1.2~1.9(10H), 1.38(1H, m), 3.80(2H, s), 3.83(2H, d, J=7Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 7.23(2H, d, J=9Hz) MS: m/z 205 (M ⁺) |
|---|---|

参考例 22



p-(3-フェニルプロポキシ)ベンズアルデヒド750g及びヒドロキシルアミン塩酸塩2.3gのメタノール20ml中溶液に、水冷下、10%水酸化ナトリウムを加えpHを8に調整した。反応混合物を1時間攪拌したのち、メタノールを蒸発させて得た残留物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、p-(3-フェニルプロポキシ)ベンズオキシム750gを得た。この化合物のテトラヒドロフラン10ml中溶液を水素化リチウムアルミニウム300gのテトラヒドロフラン6ml中懸濁液に-30℃で滴下した。-30℃で20分間攪拌したのち、室温として2時間攪拌した。硫酸ナトリウム10水和

物で過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解したのち、反応混合物を尹通した。尹液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸で洗った。塩酸層を固体水酸化カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで生成物を抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮してp-(3-フェニルプロポキシ)ベンジルアミン260gを得た。


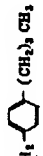
NMR(CDCl₃)



δ: 1.6(2H, D₂Oで消失), 2.00~2.35(2H, m), 2.70~3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.97(2H, t, J=6Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 7.24(2H, d, J=9Hz), 7.26(5H, s)


MS: m/z 241 (M⁺)

参考例 23~27

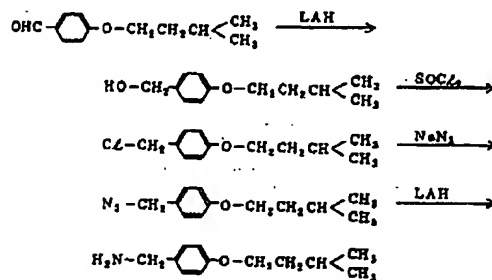
参考例 22と同様にして以下の化合物を得た。

| | | |
|---------------|--|--|
| 参考例 23 化合物 |  <p> $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$ $p-(3\text{-フェノキシプロポキシ})\text{-ベンジルアミン}$ </p> | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 1.75 (2H, D ₂ Oで消失), 2.23 (2H, quintet, $J=6\text{Hz}$), 3.76 (2H, s), 4.14 (4H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.8~7.4 (9H) MS: m/z 257 (M^+) |
| 参考例 24 化合物 |  <p> $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $p\text{-ベンジルベンジルアミン}$ </p> | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.2~1.7 (4H), 1.6 (2H, D ₂ Oで消失), 2.60 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.82 (2H, s), 7.1~7.3 (4H) MS: m/z 163 (M^+) |

| | | |
|---------------|--|--|
| 参考例 25 化合物 |  <p> $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $p\text{-イソプロピルベンジルアミン}$ </p> | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 1.24 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.60 (2H, D ₂ Oで消失), 2.90 (1H, heptet, $J=7\text{Hz}$), 3.83 (2H, s), 7.23 (4H, br s) MS: m/z 149 (M^+) |
| 参考例 26 化合物 |  <p> $\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$ $N\text{-メチル}-N\text{-}[p-(3\text{-フェノキシプロポキシ})\text{-ベンジル}]\text{アミン}$ </p> | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 2.0~2.3 (2H), 2.2 (1H, D ₂ Oで消失), 2.43 (3H, s), 2.7~2.9 (2H), 3.69 (2H, s), 3.96 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.24 (5H) MS: m/z 255 (M^+) |

| | | |
|---------------|---|---|
| 参考例 27 化合物 |  <p> $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ $[3\text{-メチルブチル-4-(4-フェニルブトキシ)}]\text{-ベンジルアミン}$ </p> | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 1.5~1.9 (6H, 2.7 (2H, m), 3.49 (2H, br s), 3.87 (3H, s), 4.0 (2H, m), 6.8~7.0 (3H), 7.2~7.3 (5H) MS: m/z 285 (M^+) |
|---------------|---|---|

参考例 28



$p-(3\text{-メチルブトキシ})\text{-ベンズアルデヒド}$
 1.35 g のナトラヒドロフラン 50 ml 中溶液に、
 -10°C で水素化リチウムアルミニウム 350 等を
 徐々に加えた。室温で 1 時間攪拌したのち、過剰
 の水素化リチウムアルミニウムを硫酸ナトリウム
 ・10 水和物で分解した。この混合物から不溶物
 を分別して得た母液を濃縮して $p-(3\text{-メチル}$
 $\text{ブトキシ})\text{-ベンジルアルコール}$ 1.33 g を得た。
 この化合物のヘンゼン 25 ml 中溶液に塩化チオニル
 3 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物

を減圧下濃縮し、*p*-(3-メチルブトキシ)ベンジルクロリド1.45 gを得た。この化合物のN,N-ジメチルホルムアミド50 ml中溶液にナトリウムアジド3.3 gの水14 ml中溶液を氷冷下加えた。反応混合物を一夜室温で撹拌したのち、水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮して*p*-(3-メチルブトキシ)ベンジルアジド1.48 gを得た。この化合物のテトラヒドロフラン30 ml中溶液に水素化リチウムアルミニウム500 mgを氷冷下加えた。反応混合物を徐々に室温として2時間撹拌した。過剰の水素化リチウムアルミニウムを硫酸ナトリウム・10水和物で分解した。不溶物を分別した溶液を減圧下濃縮して*p*-(3-メチルブトキシ)ベンジルアミン1.13 gを得た。

NMR(CDCl₃)

δ : 0.95 (6H, d, J=7Hz), 1.5 (2H, D₂Oで消失), 1.6~1.9 (3H), 3.80 (2H, s), 3.98 (2H, t, J=7Hz), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 7.24 (2H, d, J=9Hz)

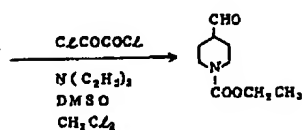
(1:1 v/v)の混液で溶出してエチル 1-(4-ヒドロキシメチル)ピペリジンカルボキシレート0.69 gを得た。

NMR(CDCl₃)

δ : 0.88~1.42 (1H, br), 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.42~2.00 (5H, m), 2.77 (2H, dt, J=12.0, 3.0Hz), 3.52 (2H, d, J=6.0Hz), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 4.00~4.36 (2H, m)

MS: m/z 187 (M⁺)

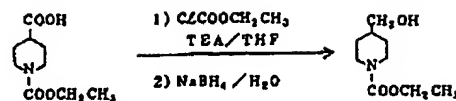
(2)



オキサリルクロリド1.59 gのジクロロメタン30 ml溶液に-60~-50℃の範囲でジメチルスルホキシド1.97 gのジクロロメタン5 ml溶液を加え5分後にエチル 1-(4-ヒドロキシメチル)ピペリジンカルボキシレート2.11 gのジクロロメタン10 ml溶液を滴下し、15分間撹拌する。

MS: m/z 193 (M⁺)

参考例 29



エチル 1-(4-カルボキシ)ピペリジンカルボキシレート1.01 gとトリエチルアミン0.72 g、のテトラヒドロフラン 20 mlの溶液に-10~-5℃でクロルギ酸エチル0.67 g、テトラヒドロフラン 2 mlの溶液を加え30分間撹拌する。析出する結晶を除去し、母液を水素化ホウ素ナトリウム0.57 g、水10 mlの溶液に氷冷下30分かけて加え、室温で30分間撹拌する。反応混合物を氷冷下1 N塩酸で酸性としエーテルで抽出する。エーテル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。ヘキサノール酢酸エチル

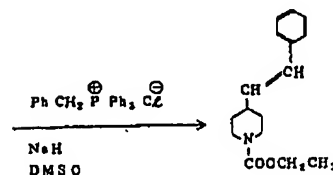
反応混合物にトリエチルアミン5.73 gを加え5分間撹拌し、室温で15分間撹拌する。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出する。有機層を1 N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮して、エチル 1-(4-ホルミル)ピペリジンカルボキシレート1.97 gを得た。

NMR(CDCl₃)

δ : 1.25 (3H, t, J=7.0Hz), 1.42~2.10 (4H, m), 2.24~2.65 (1H, m), 2.65~3.24 (2H, m), 3.82~4.41 (4H, m), 9.68 (1H, s)

MS: m/z 185 (M⁺)

(3)



水素化ナトリウム0.24 gをジメチルスルホキシド

シド 6 ml に加え 75 °C で 30 分間撹拌した後室温にもどし、室温下ベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド 2.1 g のジメチルスルホキシド 5 ml 懸濁液を加え、15 分間撹拌する。この混合物にエチル 1-(4-ホルミル)ピペリジんカルボキシレート 0.93 g のジメチルスルホキシド 5 ml 溶液を加え 1 時間撹拌する。水を加えエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35 g) に付し、ヘキサン：酢酸エチル (3:1) の混液で、溶出してエチル 1-(4-ステリル)ピペリジんカルボキシレート 1.13 g を得た。

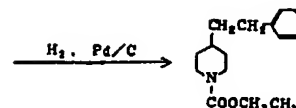
NMR (CDCl₃)

δ : 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.10~1.95 (4H, m), 2.03~2.58 (1H, m), 2.58~3.05 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.88~4.40 (2H, m), 5.46 (1/7H, dd, J=12.0, 10.0 Hz), 6.13 (6/7H, dd, J=16.0, 6.0 Hz), 6.42 (1/7H, d, J=12.0 Hz), 6.43 (6/7H, d, J=16.0 Hz).

7.08~7.45 (5H, m)

MS : m/z 269 (M⁺)

(4)



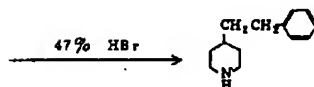
エチル 1-(4-ステリル)ピペリジんカルボキシレート 0.80 g と 10% パラジウム-炭素 80 号の酢酸エチル (40 ml) 中混合物を室温下水素の吸収が止むまで接触還元する。触媒を尹去し、尹液を減圧下濃縮し、エチル 1-[4-(2-フェニルエチル)]ピペリジんカルボキシレート 0.80 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 1.28 (3H, t, J=8.0 Hz), 0.72~2.01 (7H, m), 2.50~2.98 (4H, m), 3.89~4.42 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=8.0 Hz), 7.02~7.54 (5H, m)

MS : m/z 261 (M⁺)

(5)



エチル 1-[4-(2-フェニルエチル)]ピペリジんカルボキシレート 0.70 g と 47% 臭化水素酸 6 ml の溶液を、100 °C で 6 時間加熱還流する。少量の水を加え、結晶を溶解しエーテルで洗浄し、水層を 20% 水酸化ナトリウムでアルカリ性とする。食塩で塩析後エーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮して 4-(2-フェニルエチル)ピペリジン 0.42 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 0.78~2.06 (8H, m), 2.30~2.86 (4H, m), 2.86~3.32 (2H, m), 6.95~7.50 (5H, m)

MS : m/z 189 (M⁺)

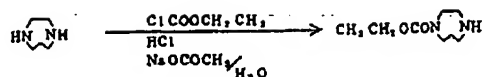
参考例 30~32

参考例 29 (2) のエチル 1-(4-ホルミル)ピペリジんカルボキシレートと、Ph(CH₂)_u P⁺Ph₃ Br⁻ (u: 2~4) とを用い、参考例 (3)~(5) と同様に処理して以下の化合物を得た。

| | |
|--|--|
| <p>参考例 30 化合物</p> <p>4-(3-フェニルプロピル)ピペリジン</p> | <p>理化学的性状</p> <p>NMR (CDCl₃)</p> <p>δ : 0.75~2.05 (10H, m) 2.30~2.76 (4H, m) 2.83~3.24 (2H, m) 7.04~7.49 (5H, m)</p> <p>MS : m/z 203 (M⁺)</p> |
| <p>参考例 31 化合物</p> <p>4-(4-フェニルブチル)ピペリジン</p> | <p>理化学的性状</p> <p>NMR (CDCl₃)</p> <p>δ : 0.78~1.82 (11H, m) 1.12 (1H, s) 2.35~2.76 (4H, m) 2.84~3.21 (2H, m) 7.04~7.45 (5H, m)</p> <p>MS : m/z 217 (M⁺)</p> |

参考例 33

(1)



ホモビペラジン 1.10 g の水 15 ml 溶液に室温下 2 N 塩酸を pH 2 になるまで加える。次にこれに 40 % 酢酸ナトリウム水溶液とクロロ酢酸エチル 1.28 g とを pH 2.0~3.5 の範囲で交互に加え室温で 2 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで洗浄し、水層を炭酸カリウムで飽和する。酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥減圧下濃縮しエチル 1-ホモビペラジンカルボキシレート 1.27 g を得た。

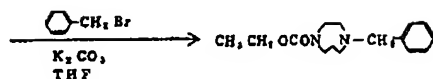
NMR (CDCl₃)

δ : 1.28 (3H, t, J=7 Hz), 1.60~1.99 (3H, m),
2.75~3.04 (4H, m), 3.30~3.65 (4H, m),
4.15 (2H, q, J=7 Hz)

MS: m/z 172 (M⁺)

| | | |
|---------------|--------------------------|-----------------------|
| 参考例 32 化合物 | 理化学的性状 | |
| | NMR (CDCl ₃) | MS: m/z |
| | δ : 0.81~1.90 (14H, m) | 231 (M ⁺) |
| | 2.35~2.80 (4H, m) | |
| | 2.86~3.29 (2H, m) | |
| | 7.02~7.42 (5H, m) | |
| | 4-(5-フェニルペンチル)ピペリジン | |

(2)



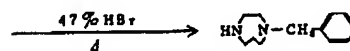
エチル 1-ホモビペラジンカルボキシレート 0.86 g とベンジルブロマイド 0.90 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に炭酸カリウム 0.80 g を加え 4 時間加熱還流する。反応後これに水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。ヘキサン-酢酸エチル (2:1) の混液で溶出し、エチル 1-(4-ベンジル)ホモビペラジンカルボキシレート 1.06 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 1.25 (3H, t, J=7 Hz), 1.62~2.05 (2H, m),
2.50~2.81 (4H, m), 3.32~3.75 (4H, m),
3.61 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7 Hz), 7.29 (5H, s)

MS: m/z 262 (M⁺)

(3)



エチル 1-(4-ベンジル)ホモビペラジンカルボキシレート 0.85 g と 47 % 臭化水素酸溶液 5 ml の混液を 10 時間 100 °C で加熱する。反応液に少量の水を加え、酢酸エチルで洗浄する。水層を 30 % 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし食塩で塩析後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮し 1-ベンジルホモビペラジン 0.55 g を得た。

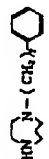

NMR (CDCl₃)


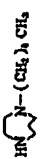
δ : 1.60~1.96 (2H, m), 1.91 (1H, s), 2.52~2.80 (4H, m), 2.80~3.07 (4H, m), 3.68 (2H, s), 7.12~7.45 (5H, m)

MS: m/z 190

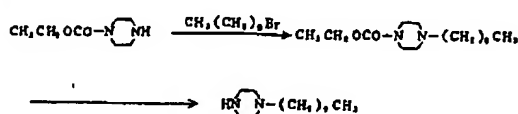
参考例 34~37

参考例 33 の (2)~(3) と同様に処理して以下の化合物を得た。

| | |
|--|---|
| 参考例 34 化合物  | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ: 1.60~1.92 (2H, m), 2.03 (1H, s), 2.58~3.09 (12H, m), 7.05~ 7.43 (5H, m) MS: m/z 204 (M ⁺) |
| 参考例 35 化合物  | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ: 1.58~1.98 (4H, m), 2.08 (1H, s), 2.16~2.78 (8H, m), 6.95~ 7.45 (5H, m) MS: m/z 218 (M ⁺) |

| | |
|--|--|
| 参考例 36 化合物  | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ: 0.89 (6H, d, J=6 Hz), 0.96~ 2.91 (7H, m), 2.11 (1H, s), 2.35~2.57 (2H, m), 2.57~ 2.79 (4H, m), 2.80~3.04 (4H, m) MS: m/z 184 (M ⁺) |
| 参考例 37 化合物  | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ: 0.73~1.01 (3H, m), 1.08~ 1.61 (11H, m), 1.63~1.93 (2 H, m), 2.32~2.80 (6H, m), 2.82~3.08 (4H, m) |

参考例 38



エチル 1-ピペラジンカルボキシレート 2.02 g, 無水炭酸カリウム 1.92 g, テシルプロマイド 3.08 g 及び 2-ブタノン 20 ml の混液を 80℃ で一夜撹拌する。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を 3 N 塩酸で抽出する。抽出液を炭酸カリウムでアルカリ性とした後酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。残留物にエタノール 20 ml, 10% 苛性ソーダ水溶液 20 ml を加え、100℃ で一夜撹拌する。反応液を冷却し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮して、油状の 1-デシルピペラジン 0.38 g を得た。

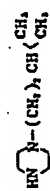

NMR (CDCl₃)



δ: 0.73~1.74 (19H, m), 2.16~2.52 (6H, m),
2.84~2.98 (4H, m)

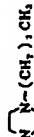
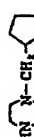
MS: m/z 226 (M⁺)



参考例 39~50



参考例 38 と同様にして以下の化合物を得た。

| | |
|--|---|
| 参考例 39 化合物  | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ: 0.89 (6H, d), 1.12~1.74 (3H, m), 2.13~2.52 (6H, m), 2.80~ 3.00 (4H, m) MS: m/z 156 (M ⁺) |
| 参考例 40 化合物  | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ: 0.88 (6H, d, J=7 Hz), 1.00~ 1.73 (5H, m), 2.09 (1H, s), 2.17~2.56 (4H, m), 2.78~ 3.05 (4H, m) |

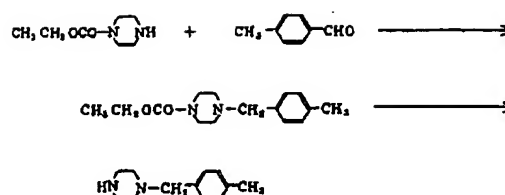
| | | |
|---------------|--|--|
| 参考例 41 化合物 |  1-(4-オキソピペリジン :ピペラジン | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 0.90 (3H, t), 1.12~1.72 (8H, m), 2.20~2.52 (6H, m), 2.82~3.00 (4H, m) MS: m/z 170 (M ⁺) |
| 参考例 42 化合物 |  1-ヘブチルピペラジン | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 0.90 (3H, t), 1.14~1.72 (10H, m), 2.20~2.56 (6H, m), 2.80~3.04 (4H, m) MS: m/z 184 (M ⁺) |

| | | |
|---------------|---|--|
| 参考例 43 化合物 |  1-オクタチルピペラジン | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 0.90 (3H, t), 1.12~1.40 (12H, m), 2.16~2.56 (6H, m), 2.80~3.00 (4H, m) MS: m/z 178 (M ⁺) |
| 参考例 44 化合物 |  1-シクロペンチルピペラジン | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 1.04~2.52 (15H, m), 2.80~3.00 (4H, m) |



| | | |
|---------------|--|--|
| 参考例 45 化合物 |  1-(4-オキソ-4-フエニルピペラジン :ピペラジン | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 1.72~3.20 (14H, m), 7.26~7.64 (3H, m), 7.90~8.10 (2H, m) MS: m/z 231 (M ⁺) |
| 参考例 46 化合物 |  1-(4-(p-ブロモフェニル)-4-オキソピペラジン]ピペラジン | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 1.80~2.10 (4H, m), 2.26~2.50 (6H, m), 2.72~2.90 (4H, m), 7.52~7.72 (2H, m), 7.76~8.00 (2H, m) |

| | | |
|---------------|---|--|
| 参考例 47 化合物 |  1-(2-オキソ-2-フエニルエチル)ピペラジン | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 2.40~2.76 (4H, m), 2.76~3.12 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.22~7.64 (3H, m), 7.88~8.14 (2H, m) MS: m/z 204 (M ⁺) |
| 参考例 48 化合物 |  1-(2-フエニルエチル)ピペラジン | 理化学的性状 NMR (CDCl ₃) δ : 2.23~2.97 (12H, m), 7.10~7.36 (5H, m) MS: m/z 189 (M ⁺) |

参考例 51



エチル 1-ピペラジincarボキシレート 1.8 g, p-トリルアルデヒド 1.3 g, エタノール 30 ml の混液中に、水素化ホウ素ナトリウム 500 毫を加え、室温で一夜撹拌する。反応液を減圧濃縮し水 50 ml を加え、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル抽出液を希塩酸で抽出する。希塩酸抽出液を酢酸エチルで洗い、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗し、無水炭酸カリウムで乾燥し減圧濃縮して、油状のエチル 4-p-トリル-1-ピペラジincarボキシレート 0.8 g を得た。このものを参考例 38 の方法にな

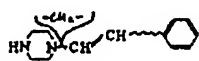
| | |
|--|--|
| 参考例 49 化合物  | 理化学的性質 NMR (CDCl ₃) δ: 1.14~1.84 (6H, m), 2.16~2.72 (8H, m), 2.78~3.02 (4H, m), 7.04~7.40 (5H, m) MS: m/z 231 (M ⁺) |
| 参考例 50 化合物  | 理化学的性質 NMR (CDCl ₃) δ: 1.6~2.3 (2H, m), 2.4~3.2 (10H, m), 4.06 (2H, t), 6.7~7.5 (5H, m) |

らいカルボエトキシ基を除去し、油状の 1-p-トリルピペラジン 0.36 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 2.42 (3H, s, CH₃), 2.3~2.6 (4H, m), 2.7~3.1 (4H, m), 3.43 (2H, s, CH₂), 7.14 (4H, s)

参考例 52

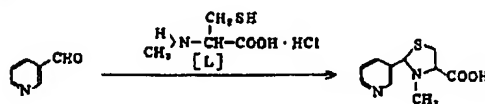


エチル 1-ピペラジincarボキシレートとシンナムアルデヒドを原料として、参考例 51 と同様に処理して、油状の 1-シンナミルピペラジンを得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 2.2~2.6 (4H, m), 2.8~3.0 (4H, m), 3.16 (2H, d, CH₂), 6.28 (1H, dt), 6.56 (1H, d), 7.0~7.5 (5H, m)

参考例 53



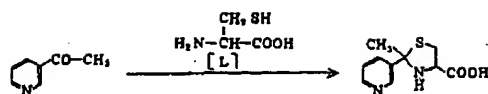
L-N-メチルシステイン塩酸塩 1.72 g, ニコチンアルデヒド 1.07 g, 水 2 ml の混液を、室温で 24 時間撹拌する。反応液にピリジン 0.8 ml, エタノール 1 ml を加え析出する結晶を回収、エタノールで洗浄後乾燥して、3-メチル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 0.74 g を得た。

NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.24, 2.32 (3H/2 × 2, s, N-CH₃), 3.00~3.64 (5/2 H, m), 4.16~4.32 (H/2, m), 4.92, 5.36 (H/2 × 2, s), 7.10~7.32 (1H, m), 7.80~8.00 (1H, m), 8.44~8.72 (2H, m)

MS (FAB): m/z 225 (M+H)⁺

参考例 54



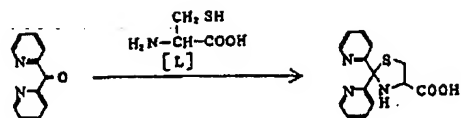
3-アセチルピリジン 3.63 g, L-システイン 3.63 g, 水 25 ml, エタノール 25 ml の混液を 24 時間加熱還流する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にイソプロパノールを加え、生成する粉末を回収する。粉末にエタノールを加え、不溶物を除去した後、濃縮乾燥する。残渣を水に溶解し、氷冷攪拌下、希塩酸を加え、pH6 にし生成する粉末を回収、エタノールで洗浄した後、乾燥し、1-メチル-1-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 2.54 g を得た。

NMR (DMSO- d_6)

δ : 1.78, 1.88 (合せて 3 H, 各 s), 2.92~3.56 (2 H, m), 3.56~4.38 (1 H, m), 7.20~7.44 (1 H, m), 7.80~9.08 (1 H, m), 9.32~9.52 (1 H, m), 9.68~9.86 (1 H, m).

MS (FAB): m/z 225 (M+H)⁺

参考例 55

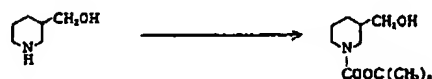


ジ-2-ピリジルケトン 3.68 g, L-システイン 2.42 g, 水 25 ml, エタノール 25 ml の混液を 3.5 時間加熱還流する。放冷後、不溶物を除去し、減圧下に濃縮乾燥する。残渣を酢酸エチル、エーテルで順次洗浄し、2,2-ジ- (2-ピリジル) チアゾリジン-4-カルボン酸 0.63 g を得た。

NMR (DMSO- d_6)

δ : 2.85~4.15 (3 H, m), 7.20~8.90 (8 H, m)

参考例 56.



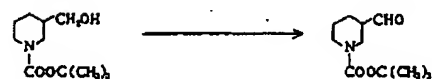
3-ピベリジンメタノール 4.00 g のジオキサン 50 ml, 水 30 ml 中溶液に、0℃でジ-tert-ブチル-ジ-カルボネート 7.58 g 及び 1 規定水酸化ナトリウム 35 ml を加えた。反応混合物を室温とし、1.5 時間攪拌したのち、生成物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮して 1-tert-ブトキシカルボニルピベリジン-3-メタノール 7.20 g を得た。融点 77~79℃

NMR (CDCl₃)

δ : 1.48 (9H, s), 1.4~1.9 (4H), 2.6~3.2 (4H), 3.6~3.9 (4H)

MS : m/z 215 (M⁺)

参考例 57.

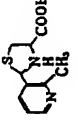
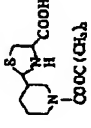


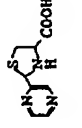
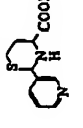
オキザリクロリド 0.50 ml のジクロロメタン 10 ml 中溶液に -60℃ でジメチルスルホキシド 0.85 ml を加え、3 分後に 1-tert-ブトキシカルボニルピベリジン-3-メタノール 1.08 g のジクロロメタン 10 ml 中溶液を 5 分間で滴下した。15 分間攪拌後、反応混合物にトリエチルアミン 3.0 ml を加えた。5 分間攪拌したのち反応混合物に水 20 ml を加え振盪したのち、ジクロロメタン層を分液した。ジクロロメタン層を 1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮して 1-tert-ブトキシカルボニルピベリジン-3-アルデヒド 0.98 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 1.46 (9H, s), 1.4~2.0 (4H), 2.4 (1H, m,

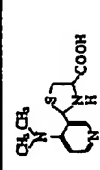
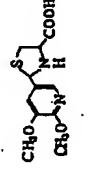
$w/2=21\text{Hz}$), 3.10 (1H, dd, $J=8.5$ 及び 14Hz),

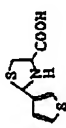
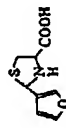
| 参考文献 | 目的化合物 | |
|------|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 60 |  2-[3-(2-メチルピリジン)]チアゾリジン-4-カルボン酸 | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.60 (3H, s), 2.80-4.60 (3H, m), 5.70, 5.00 (1H, s), 7.00-8.50 (3H, m) |
| 61 |  2-(1-tert-ブトキシルピリジン-2-yl)チアゾリジン-4-カルボン酸 | 1) 融点 169-171°C (分解) 2) NMR (CDCl ₃ + DMSO-d ₆) δ : 1.48 (9H, s), 1.4-2.1 (5H), 2.6-3.0 (1H), 2.95 (1H, dd, J=7及び10Hz), 3.22 (1H, dd, J=7及び10Hz), 3.6-4.0 (1H), 3.96 (1H, t, J=7Hz), 4.49 (1H, d, J=8Hz), 6.3 (2H, br, D ₂ Oで消失) |

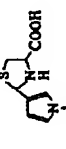
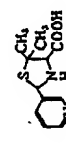
| 参考文献 | 目的化合物 | |
|------|---|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 62 |  2-(2-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 | 1) 融点 144-146°C (分解) 2) 元素分析値 (C ₇ H ₆ N ₂ O ₃ Sとして) C (%) H (%) N (%) S (%) 理論値 45.49 4.29 19.89 15.18 実験値 45.20 4.18 19.76 15.43 |
| 63 |  2-(3-ピリジル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-チアゾロ[4,5-b]ピリジン-4-カルボン酸 | 1) 融点 204-207°C 2) MS m/z 225 (M ⁺ +1) |

3.65 (1H, ddd, J = 4, 5 及び 12.5Hz), 3.94
 (1H, dd, J = 4 及び 14Hz), 9.68 (1H, s)
 MS: m/z 213 (M⁺)

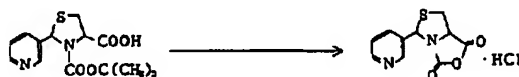
参考例 2 と同様にして以下の化合物を得た。

| 参考文献 | 目的化合物 | |
|------|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 58 |  2-[3-(4-ジメチルアズミロピリジン)]チアゾリジン-4-カルボン酸 | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.85 (6H, s), 2.98-3.56 (2H, m), 3.72-4.44 (1H, m), 5.68, 5.92 (1H, s), 6.80-7.00 (1H, m), 8.16-8.34 (1H, m), 8.50-8.76 (1H, m), 2) MS (FAB) m/z 254 (M ⁺ +1) ⁺ |
| 59 |  2-[3-(5,6-ジメチルアズミロピリジン)]チアゾリジン-4-カルボン酸 | 1) 融点 154-155°C (分解) 2) MS (FAB) m/z 271 (M ⁺ +1) ⁺ |

| 参考例 | 目的化合物 | |
|-----|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 64 |  2-(3-オキサゾリジン-4-カルボキシ)酸 | 1) 融点 165~167℃ 2) 元素分析値 (C ₄ H ₇ NO ₃ S ₂ として) C例 H例 N例 S例 理論値 44.63 4.21 6.51 29.79 実験値 44.57 4.23 6.49 29.99 |
| 65 |  2-(3-フリル)チアゾリジン-4-カルボン酸 | 1) 融点 169~170℃ (分解) 2) 元素分析値 (C ₆ H ₅ NO ₃ S ₂ として) C例 H例 N例 S例 理論値 48.23 4.55 7.03 16.09 実験値 48.03 4.51 7.00 16.28 |

| 参考例 | 目的化合物 | |
|-----|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 66 |  2-[3-(1-メチルピロリル)]チアゾリジン-4-カルボン酸 | 1) 融点 148~147℃ (分解) 2) MS (FAB) m/e 213 (M ⁺ +1) |
| 67 |  5,5-ジメチル-2-(3-ピロリル)チアゾリジン-4-カルボン酸 | 1) 融点 143~144℃ 2) MS (FAB) m/e 239 (M ⁺ +1) |

参考例 68.



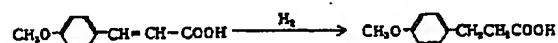
3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピロリル)チアゾリジン-4-カルボン酸 3.10 g のジクロロメタン 30 ml 中溶液に -78℃ でオキサリルクロリド 1.31 ml 及び N,N-ジメチルホルムアミド 50 滴を加えた。反応混合物を徐々に室温に温め、12時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し乾燥して、3-ジオキサソ-5-(3-ピロリル)チアゾリジン [3,4-c] オキサゾリジン塩酸塩 1.90 g を得た。

融点 170℃ (分解)

元素分析値 (C₁₀H₁₇ClN₃O₃S として)

| | C例 | H例 | N例 | S例 | Cl例 |
|-----|-------|------|-------|-------|-------|
| 計算値 | 44.04 | 3.33 | 10.27 | 11.76 | 13.00 |
| 実験値 | 43.94 | 3.37 | 10.24 | 11.76 | 13.30 |

参考例 69.



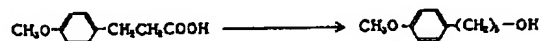
p-メトキシケイヒ酸 5.34 g をメタノール溶液中に 10% パラジウム-炭素 200 網を触媒とし水素ガスの吸収が止むまで攪拌した。触媒を濾去し母液を減圧下濃縮して 3-(p-メトキシフェニル)プロピオン酸 5.43 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 2.34~3.15 (4H), 3.76 (3H, s)

6.64~7.30 (4H), 11.00 (1H, s)

参考例 70.





水素化リチウムアルミニウム 1.10 g の無水エーテル 50 ml 懸濁溶液に室温下攪拌しながら、3-(p-メトキシフェニル)プロピオン酸の無水エーテル 100 ml 中溶液を 20 分かけて滴下した。30 分室温で攪拌後、1 時間加熱還流した。冷後、氷冷下反応

液に水を加えて、さらに10%塩酸水溶液を加えて酸性とした反応液をエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮して3-(p-メトキシフェニル)プロパノール5.06gを得た。


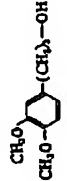
NMR (CDCl₃)

δ : 1.60~2.16 (2H), 2.38~2.95 (3H), 3.60 (2H, t, J=6Hz), 3.80 (3H, s), 6.71~7.30 (4H)

| 参考例 | 目的化合物 | |
|-----|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 73 |  3-(p-クロロフェニル)プロパノール | NMR (CDCl ₃) δ : 1.60~2.14 (2H), 1.77 (1H, s), 2.54~2.90 (2H), 3.65 (2H, t), 6.95~7.40 (4H) |
| 74 |  3-(p-フルオロフェニル)プロパノール | NMR (CDCl ₃) δ : 1.55~2.16 (2H), 2.01 (1H, s), 2.48~2.88 (2H), 3.65 (2H, t), 6.65~7.31 (4H) |

但し、参考例73と74の場合、接触還元の際に触媒として酸化白金を用いた。

参考例69及び70と同様にして以下の化合物を得た。

| 参考例 | 目的化合物 | |
|-----|--|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 71 |  3-(p-トリル)プロパノール | NMR (CDCl ₃) δ : 1.58~2.10 (2H), 2.26 (3H, s), 2.49~2.83 (3H), 3.60 (2H, t, J=6Hz), 7.00 (4H, s) |
| 72 |  3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノール | NMR (CDCl ₃) δ : 1.60~2.14 (2H), 2.49~2.90 (3H), 3.65 (2H, t), 3.82 (6H, s), 6.73 (3H, s) |

参考例 75.

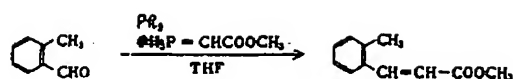


p-ニトロケイヒ酸5.80g、とヨウ化メチル10.4g、無水炭酸カリウム10.4gとアセトン200ml混合溶液を室温下2日間攪拌した。沈殿物を除去後、母液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮してp-ニトロケイヒ酸メチルエステル3.30gを得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 3.83 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=16Hz), 7.50~7.95 (3H), 8.21 (2H, d, J=9Hz)

参考例 76.

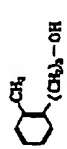



o-トルアルデヒド 1.20 g と無水テトラヒドロフラン 20 ml の溶液を室温下メチル (トリフェニルフォスホラニリデン) アセテート 3.67 g の無水テトラヒドロフラン 20 ml 懸濁溶液に加え、15 時間加熱還流した。溶媒を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g) に付した。ヘキサノ-酢酸エチル (2:1) の混液で溶出し、o-メチルケイヒ酸メチルエステル 1.65 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ: トランス体 2.45 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.34 (1H, d, J=16Hz), 6.99-7.66 (4H), 7.97 (1H, d, J=16Hz), シス体 2.29 (s), 3.63 (s), 6.03 (d, J=12Hz)

参考例 69 及び 70 と同様にして以下の化合物を合成した。

| 参考例 | 構造・化学名 | 目的化合物 | 観化学的性状 |
|-----|---|-------|--|
| 77 |  3-(o-トリル)プロパノール (原料化合物 参考例 76 の化合物) | | NMR (CDCl ₃) δ: 1.57-2.11 (2H), 1.86 (1H, s), 2.51-2.90 (2H), 3.69 (2H, t, J=6Hz), 7.10 (4H, s) |
| 78 |  3-(p-アミノフェニル)プロパノール (原料化合物 メチル p-トロシナメート) | | NMR (CDCl ₃) δ: 1.54-2.10 (2H), 2.40-3.10 (5H), 3.62 (2H, t, J=6Hz), 6.46-7.10 (4H) |

参考例 79.

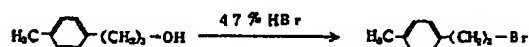


1 M スーパーハイドライド/テトラヒドロフラン溶液 (33 ml) と無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液をアルゴンガス気流下 -50~-60℃ に冷却した。これに p-シアノベンズアルデヒドとメチル (トリフェニルフォスホラニリデン) アセテートを原料として参考例 76 及び 69 に従って合成した 3-(p-シアノフェニル)プロピオン酸メチルエステル 210 名のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。同温で水、1 N 塩酸を反応液に順次加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮して 3-(p-シアノフェニル)プロパノール 120 名を得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 1.61-2.20 (3H), 2.60-3.06 (2H), 3.68 (2H, t, J=6Hz), 7.10-7.75 (4H)

参考例 80.



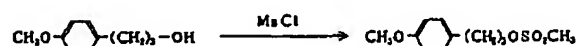
3-(p-トリル)プロパノール 2.13 g を 47% 臭化水素酸水溶液 7 ml 中で 5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下濃縮し残渣に水を加えエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥して減圧下濃縮した。残渣を減圧下蒸留して 3-(p-トリル)プロピルブromide 1.75 g を得た。

沸点 65℃/0.7 mm Hg

NMR (CDCl₃)

δ: 1.85-2.43 (2H), 2.32 (3H, s), 2.55-2.95 (2H), 3.39 (2H, t, J=6Hz), 7.04 (4H, s)

参考例 81



3-(p-メトキシフェニル)プロパノール 5

gの無水ピリジン50ml溶液に、水冷下メタンスルホニルクロリド3.8gをゆっくり滴下し、同温で3時間撈拌した。溶媒を減圧下濃縮し残渣に水を加え10%塩酸で酸性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮して3-(p-メトキシフェニル)プロピルメタンスルホネート6.32gを得た。

NMR (CDCl₃)

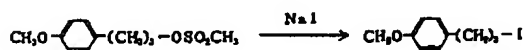
δ: 1.75-2.36 (2H), 2.55-2.93 (2H), 3.00 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.24 (2H, t, J=6Hz), 6.70-7.30 (4H)

アセトン100ml混合溶液を15時間加熱還流した。減圧下濃縮し残渣に水を加えエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し減圧下濃縮して3-(p-メトキシフェニル)プロピルヨード6.62gを得た。

NMR (CDCl₃)

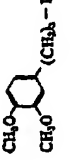
δ: 1.81-2.35 (2H), 2.18 (2H, br, t, J=7Hz), 3.16 (2H, t, J=6Hz), 3.80 (3H, s), 6.71-7.30 (4H)

参考例 82

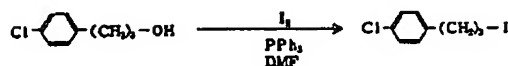


3-(p-メトキシフェニル)プロピルメタンスルホネート6.30gとヨウ化ナトリウム1.11gの

参考例 82 と同様 に 次の化合物を得た。

| 参考例名 | 目的化合物 | |
|------|---|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 83 |  3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピルヨード | NMR (CDCl ₃) δ: 1.80-2.34 (2H), 2.66 (2H, br t, J=7Hz), 3.12 (2H, t, J=6Hz), 3.81 (6H, s), 6.59 (3H, s) |

参考例 84





3-(p-クロロフェニル)プロパノール1.55gとトリフェニルフォスフィン2.51gのN,N-ジメチルホルムアミド10ml混合溶液に、室温下ヨウ素2.42gのN,N-ジメチルホルムアミド8ml溶液を、色の消失を確認しながらゆっくりと滴下した。反応液の色の消失が止んだ後反応液に水を加え5%テオ硫酸ナトリウム水溶液を加え過剰のヨウ素を還元し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20g)に付し、ヘキサンで溶出して、3-(p-クロロフェニル)プロピルヨード1.82gを得た。

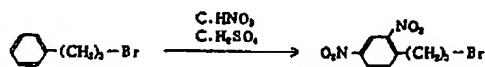
NMR (CDCl₃)

δ: 1.92-2.40 (2H), 2.71 (2H, br t, J=7Hz), 3.13 (2H, t, J=6Hz), 6.91-7.40 (4H)

参考例 84 と同様にして次の化合物を得た。

| 参考例 | 目的化合物 | |
|-----|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 85 |  3-(p-フルオロフェニル)プロピルエー デイド | NMR(CDCl ₃) δ : 1.79-2.35 (2H), 2.70 (2H, t, J=7Hz), 3.13 (2H, t, J=6Hz), 6.55-7.45 (4H) |
| 86 |  3-(p-(1-メチル-2-ニトロフェニル)フェニル)プロピルエー デイド | NMR(CDCl ₃) δ : 1.90-2.47 (2H), 2.32 (3H, s), 2.55-2.90 (2H), 3.22 (2H, t, J=6Hz), 7.11 (4H, s) |

参考例 88.



フェニルプロピルプロマイド 5.01 g を、氷冷下濃硝酸 (65%) 10 ml と濃硫酸 10 ml の混合溶液に 5 分間かけて滴下し、同温で 1 時間撹拌後、室温で 1 週間放置した。反応混合物を氷中にあけて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後減圧下濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150 g) に付した。ヘキサノン酢酸エチル (10:1) で溶出して、2,3-ジニトロフェニルプロピルプロマイド 5.50 g を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 2.08-2.51 (2H), 3.20 (2H, dd, J=7Hz, J=9Hz), 3.50 (2H, t, J=6Hz), 7.68 (1H, d, J=9Hz), 8.42 (1H, dd, J=3Hz, J=9Hz), 8.79 (1H, d, J=3Hz)

参考例 89.





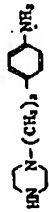

3-(p-アミノフェニル)プロパノール (0.51 g) の 47% 臭化水素酸水溶液 (5 ml) を 6 時間加熱還流し溶媒を減圧下濃縮した。メタノール、トルエンを加え溶媒を減圧下濃縮し、再び繰り返して、3-(p-アミノフェニル)プロピルプロマイド臭化水素酸塩 (1.04 g) を得た。

NMR (DMSO-d₆ + CDCl₃ (3:1))

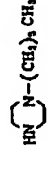

δ : 1.91-2.47 (2H), 2.64-3.03 (2H), 3.43 (2H, t, J=6Hz), 4.85 (3H, br s), 7.40 (4H, s)



参考例 33 の例と同様にして以下の化合物を得た。


| 参考例 No. | 目的化合物 | |
|------------|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 90 |  | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.42-1.84 (2H, m), 2.04-2.93 (12H, m), 4.50-5.20 (2H, br), 6.65 (1H, d, J=9Hz), 6.96 (1H, d, J=9Hz) |
| | 1-[3-(p-ヒドロキシフェニル)プロピル]ピペラジン | 2) MS: m/z 216 (M ⁺) |
| 91 |  | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 1.50-2.05 (2H, m), 1.64 (1H, s), 2.06-3.01 (8H, m), 2.90 (4H, t, J=5Hz), 6.80-7.51 (4H, m) |
| | 1-[3-(p-クロロフェニル)プロピル]ピペラジン | 2) MS: m/z 238, 240 (M ⁺) |

| 参考例 No. | 目的化合物 | |
|------------|---|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 94 |  | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 1.56-1.93 (2H, m), 2.18-2.64 (11H, m), 2.89 (4H, t, J=5Hz), 6.60 (2H, d, J=9Hz), 6.95 (2H, d, J=9Hz) |
| | 1-[3-(p-ニトロフェニル)プロピル]ピペラジン | 2) MS: m/z 219 (M ⁺) |
| 95 |  | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 1.53-1.92 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.20-2.70 (8H, m), 2.88 (4H, t, J=5Hz), 7.09 (4H, s) |
| | 1-[3-(p-トリル)プロピル]ピペラジン | 2) MS: m/z 218 (M ⁺) |

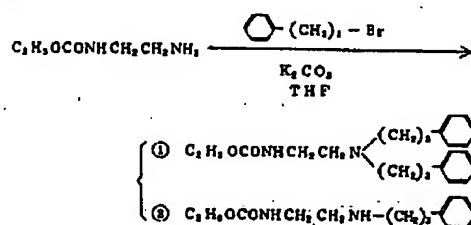
参考例 38 と同様にして以下の化合物を得た。

| 参考例 No. | 目的化合物 | |
|------------|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 96 |  | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 0.90 (3H, t), 1.12-1.72 (8H, m), 2.20-2.52 (6H, m), 2.82-3.00 (4H, m) |
| | 1-ヘキシルピペラジン | 2) MS: m/z 170 (M ⁺) |
| 97 |  | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 2.20-2.48 (4H, m), 2.76-3.04 (4H, m), 4.23 (1H, s), 7.04-7.52 (10H, m) |
| | 1-ジフェニルメチルピペラジン | 2) MS: m/z 252 (M ⁺) |

| 参考例 | 目的化合物 | |
|-----|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 98 |  1-[3-(p-tert-butylphenyl)propyl]ピペラジン | 1) NMR (CDCl ₃) δ : 1.62-1.98 (2H, m), 1.76 (1H, s), 2.20-2.48 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=8Hz), 2.88 (4H, t, J=5Hz), 7.08 (4H, s) 2) MS: m/z 218 (M ⁺) |
| 99 |  1-[3-(p-メトキシフェニル)プロピル]ピペラジン | 1) NMR (CDCl ₃) δ : 1.60-2.01 (2H, m), 1.92 (1H, s), 2.18-2.65 (8H, m), 2.87 (4H, t, J=5Hz), 3.77 (3H, s), 6.80 (1H, d, J=9Hz), 7.04 (1H, d, J=9Hz) 2) MS: m/z 234 (M ⁺) |

| 参考例 | 目的化合物 | |
|-----|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 100 |  1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]ピペラジン | 1) NMR (CDCl ₃) δ : 1.58-2.00 (2H, m), 1.86 (1H, s), 2.23-2.71 (8H, m), 2.91 (4H, t, J=5Hz), 3.84 (6H, s), 6.60-6.90 (3H, m) 2) MS: m/z 264 (M ⁺) |

参考例 101.



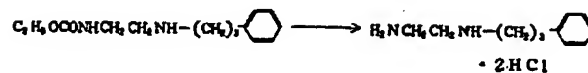
カルボエトキシエチレンジアミン 0.88g, 3-フェニルプロピロブライド 1.33g と無水炭酸カリウム 1.0g のテトラヒドロフラン 10 ml の混合溶液を 60-70℃ 一夜加熱還流した。不溶物を除去後、母液を減圧下濃縮して残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (25g) に付した。ヘキサノール酢酸エチル (3:1) で溶出して N-カルボエトキシ-N,N'-ジ-(3-フェニルプロピル)エチレンジアミン 0.54g^① と N-カルボエトキシ-N-(3-フェニルプロピル)エチレンジアミン 0.60g^② を得た。

- ① NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J=7Hz),
 1.56-2.02 (4H, m), 2.20-2.87 (10H, m),
 3.00-3.45 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=7Hz),

5.13 (1H, br), 7.21 (10H, s)

- ② NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (1H, s), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.61-2.10 (2H, m), 2.45-2.93 (6H, m), 3.29 (2H, q, J=6Hz), 4.15 (2H, t, J=7Hz), 5.15 (1H, br), 7.21 (5H, s)

参考例 102.



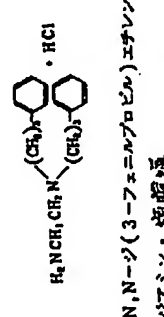
N-カルボエトキシ-N-(3-フェニルプロピル)エチレンジアミン 580 塩の濃塩酸 10 ml 溶液を封管中 120℃ で一夜加熱した。溶液を減圧下濃縮後、トルエンを加え再び濃縮し、この操作を 2 回繰り返して N-(3-フェニルプロピル)エチレンジアミン 2 塩酸 630 塩を得て精製せず次の反応に用いた。

NMR (DMSO-d₆)

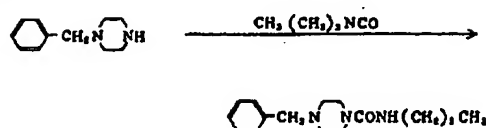
δ : 1.76-2.20 (2H, m), 2.48-3.10 (4H, m), 3.22 (4H, s), 7.28 (5H, s), 8.0-10.0 (5H, br)

MS: m/z 179 (M⁺+1)

参考例 102 と同様にして以下の化合物を得た。

| 参考例 | 目的化合物 | |
|-----|--|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 103 |  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2 \cdot \text{HCl}$ $\text{N,N}'\text{-ジ}(3\text{-フェニルプロピル})\text{エチレンジアミン}\cdot\text{塩酸塩}$ | 1) NMR (DMSO- d_6) δ : 1.76-2.24 (4H, m), 2.45-2.81 (4H, m), 2.92-3.60 (4H, m), 3.38 (4H, s), 7.26 (10H, s) 2) MS: m/z 297 (M^+ +1) |

参考例 105.

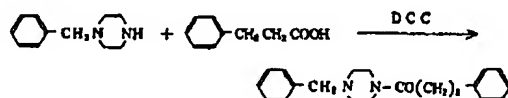


1-ベンジルピペラジン 1.76g, テトラヒドロフラン 20 ml の溶液に, α -ブチルイソシアネート 1.0g とテトラヒドロフラン 5 ml の溶液を氷冷下加える。室温で 2 時間撹拌した後, 減圧濃縮して粗製の 1-ベンジル-4-ブチルアミノカルボニルピペラジン 2.8g を得た。このものを精製することなく次の反応に用いた。

NMR (CDCl_3)

δ : 0.90 (3H, t), 1.1-1.7 (4H, m), 2.2-2.6 (4H, m), 3.0-3.6 (6H, m), 3.50 (2H, s), 4.5 (1H, br s), 7.0-7.5 (5H, m)

参考例 106.



参考例 104.



3-(p -シアノフェニル)プロピルヨウダイド 250 略と無水ピペラジン 0.85g と炭酸カリウム 0.5g のテトラヒドロフラン 10 ml の混合溶液を 2 時間加熱還流した。減圧濃縮して残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し, 有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウム上で乾燥し, 溶媒を減圧下濃縮して 1-[3-(p -シアノフェニル)プロピル]ピペラジン (140 略) を得た。

NMR (CDCl_3)

δ : 1.60-2.10 (2H, m), 2.04 (1H, s),
 2.19-2.54 (6H, m), 2.69 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
 2.89 (4H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
 7.56 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

MS: m/z 229 (M^+)

1-ベンジルピペラジン 3.52g, 3-フェニルプロピオン酸 3.5g, テトラヒドロフラン 20 ml の溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド 4.5g を加え, 室温で一夜撹拌した。生じたジシクロヘキシル尿素を分別し, 母液を減圧濃縮する。残留物に酢酸エチル 100 ml, 水 50 ml を加え, 炭酸カリウムでアルカリとした後分液する。酢酸エチル層を, 水, 飽和食塩水で順次洗い, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮して, 油状の 1-ベンジル-4-(3-フェニルプロピオニル)ピペラジン 6g を得た。

NMR (CDCl_3)

δ : 2.1-2.5 (4H, m), 2.4-3.2 (4H, m), 3.3-3.8 (4H, m), 3.45 (2H, s), 7.1-7.4 (10H, m)

参考例 107.



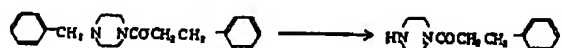
1-ベンジル-4-ブチルアミノカルボニルピ

ペラジン 2.8g, エタノール 15 ml の溶液に 10 % パラジウム-炭素 250 疇を加え, 水素の吸収が止むまで接触還元する。触媒を濾別し, 母液を減圧濃縮し, 1-ブチルアミノカルボニルペラジン 2.2g を得た。このものは精製することなしに次の反応に用いた。

NMR (CDCl₃)

δ: 0.92(3H, t), 1.1~1.7(4H, m), 2.7~3.0(4H, m) 3.0~3.5(6H, m)

参考例 108.



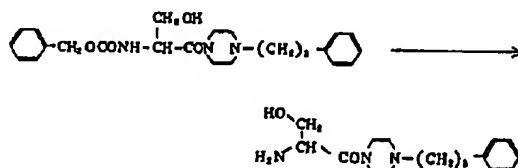
1-ベンジル-4-(3-フェニルプロピオンイル)ピペラジンを出発原料として, 参考例 107 と同様にして 1-(3-フェニルプロピオンイル)ピペラジンを得た。

MS: m/z 218 (M⁺)

元素分析値 (C₁₄H₁₇N₂O₂ として)

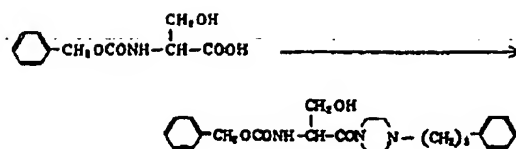
| | C(%) | H(%) | N(%) |
|-----|-------|------|------|
| 計算値 | 67.74 | 7.34 | 9.87 |
| 実験値 | 67.74 | 7.26 | 9.88 |

参考例 110.



1-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオンイル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン 1.12g のエタノール 30 ml 中溶液に 10 % パラジウム-炭素 100 疇を加え, 水素気流下水素の吸収が止むまで撹拌した。触媒を濾過し去り, 母液を減圧下濃縮して 1-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオンイル)-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン 800 疇を得た。

参考例 109.



N-カルボベンジルオキシセリン 2.0g, 1-(3-フェニルプロピル)ピペラジン 1.57g, 1-ヒドロキシベンズトリアゾール 1.04g の N,N-ジメチルホルムアミド 30 ml 中溶液に, 氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.58g を加えた。反応混合物を室温で 24 時間撹拌し, 酢酸エチルで希釈し, 4 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回, 水で 1 回, 飽和食塩水で 1 回順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウム上で乾燥し, 減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオンイル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン 2.39g を得た。

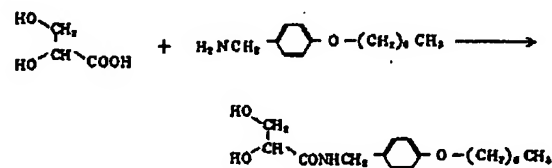
融点 95~97 °C

NMR (CDCl₃)

δ: 1.7~2.0(2H), 1.8~2.6(3H, D₂O で消失), 2.3~2.8(8H), 3.4~3.8(7H), 7.1~7.3(5H)

MS: m/z 291 (M⁺)

参考例 111.



p-ヘプチルオキシベンジルアミン 200 疇, グリセロール酸 (65 % 水溶液) 150 疇及び 1-ヒドロキシベンズトリアゾール 110 疇の N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド 160 疇を加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌し, 酢酸エチルで希釈したのち, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 水, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸マグネシウム上で乾燥し,

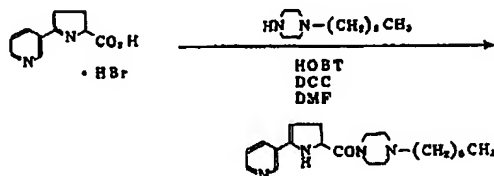
減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル分取層クロマトグラフィーで精製してN-(p-ヘプタルオキシベンジル)-グリセルアミド80gを得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 0.90(3H, br t), 1.2~1.5(8H), 1.7~1.9(2H), 3.0(1H, D₂Oで消失), 3.8~4.0(2H), 3.9(1H, D₂Oで消失), 4.1~4.3(1H), 4.38(2H, d, J=6Hz), 6.88(2H, d, J=8Hz), 7.18(2H, d, J=8Hz), 7.0~7.3(1H, D₂Oで消失)

MS: m/z 309 (M⁺)

参考例 112



2-(3-ピリジル)-1-ピロリン-4-カ

ルボン酸と具化水素酸塩 1.15g, 1-ヘプタルビベラジン 770 mg, ジシクロヘキシルカルボジイミド 860 mg 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 560 mg の N,N-ジメチルホルムアミド 15 ml 中混合物を室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで反応混合物を希釈し不溶物を除去し、母液を減圧下濃縮し、残渣に 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸で抽出後、水層に炭酸カリウムを加え pH 10 として再び酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g) に付し、酢酸エチルで溶出して 1-ヘプタル-4-[2-(3-ピリジル)-2-ピロリン-5-イルカルボニル]ビベラジン 1.01g を得た。

1) NMR (CDCl₃)

δ: 0.91(3H, t, J=6Hz), 1.12~1.72(10H, m), 1.92~2.93(9H, m), 2.95~3.26(2H, m), 3.37~4.30(3H, m), 5.04~5.30(1H, m),

7.26~7.46(1H, ddd, J=1Hz, J=5Hz, J=8Hz),

8.18(1H, dt, J=2Hz, J=8Hz), 8.68(1H, dd,

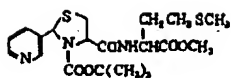
J=2Hz, J=5Hz), 9.05(1H, dd, J=1Hz, J=2Hz)

2) MS: m/z 356 (M⁺)

同様に以下化合物を得た。

| 参考例 No | 目的化合物 | |
|-----------|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 113 | <p>1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ピリジル)-2-ピロリン-5-イルカルボニル]ビベラジン</p> | <p>1) NMR (CDCl₃)</p> <p>δ: 1.67~2.08(2H, m), 2.08~2.93(9H, m), 2.93~3.28(2H, m), 3.30~4.32(3H, m), 5.00~5.33(1H, m), 7.05~7.52(6H, m), 8.19(1H, dt, J=2Hz, J=8Hz), 8.69(1H, dd, J=2Hz, J=5Hz), 9.05(1H, dd, J=2Hz, J=2Hz)</p> <p>2) MS: m/z 376 (M⁺)</p> |

実施例 1



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 500 ㌔、テトラヒドロフラン 10 ml の溶液に、4℃以下で、L-メチオニンメチルエステル・塩酸塩 390 ㌔、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 390 ㌔、N-メチルモルホリン 190 ㌔、ジシクロヘキシルカルボジイミド 440 ㌔を順次加え、4℃以下で1時間、室温で1時間攪拌する。生じた沈殿を除去し、母液を減圧濃縮。酢酸エチル 50 ml を加え、不溶物を除去し、母液を 0.5 M のクエン酸水溶液、水、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、油状の [N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボニル]-L-メチオニンメチルエステル 440 ㌔を得た。

(9:1) 混液] で精製して、油状の [N-ホルミル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボニル]-L-メチオニンメチルエステル 820 ㌔を得た。

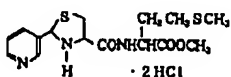
元素分析値 ($C_{18}H_{21}N_5O_4S_2$ として)

| | N 例 |
|-----|-------|
| 理論値 | 10.96 |
| 実験値 | 10.62 |

NMR ($CDCl_3$)

δ : 2.08 (3H, s), 1.8~2.5 (4H, m), 3.2~3.5 (1H, m), 3.8 (3H, s), 3.5~3.8 (1H, m), 4.5~4.8 (1H, m), 4.8~5.1 (1H, m), 6.1, 6.41 (合せて 1H, 各 s), 7.2~7.5 (1H, m), 7.8~8.0 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.4~8.9 (2H, m)

実施例 3

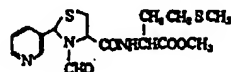


[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-

NMR ($CDCl_3$)

δ : 1.36 (9H, s), 1.8~2.2 (3H, m), 2.2~2.6 (2H, m), 3.26 (1H, dd), 3.6 (1H, dd), 3.78 (3H, s), 4.6~4.8 (1H, m), 4.86 (1H, dd), 6.02 (1H, s), 7.3 (1H, dd), 7.8~8.0 (1H, m), 8.52 (1H, dd), 8.65 (1H, dd)

実施例 2



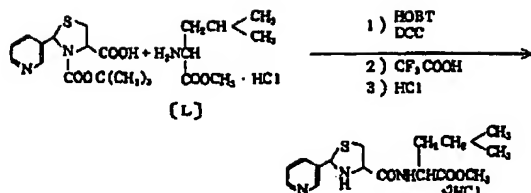
N-ホルミル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 1.3 g、テトラヒドロフラン 50 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml の混液に、4℃以下で L-メチオニンメチルエステル・塩酸塩 1.16 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.17 g、N-メチルモルホリン 560 ㌔、ジシクロヘキシルカルボジイミド 132 g を順次加え、4℃以下で1時間、室温で1時間攪拌する。以下実施例 1 と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出液: クロロホルム-メタノール

ピリジル)チアゾリジン-4-カルボニル]-L-メチオニンメチルエステル 430 ㌔に氷冷下トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温で2時間攪拌し、反応液を減圧濃縮する。残留物を酢酸エチル 5 ml に溶解し、氷冷下、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 1 ml を加える。析出した結晶を採取し、結晶を酢酸エチルで洗い、乾燥して、[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボニル]-L-メチオニンメチルエステル・2 塩酸塩 300 ㌔を得た。融点 110℃

元素分析値 ($C_{18}H_{21}N_5O_4S_2Cl_2$ として)

| | C 例 | H 例 | N 例 |
|-----|-------|------|------|
| 理論値 | 40.36 | 5.64 | 9.41 |
| 実験値 | 40.00 | 5.35 | 9.24 |

実施例 4



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 600 略、テトラヒドロフラン 5 ml の溶液に、4℃以下で、L-ロイシンメチルエステル・塩酸塩 350 略、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 390 略、N-メチルモルホリン 190 略、ジシクロヘキシルカルボジイミド 440 略を順次加え、氷室内で一夜撹拌する。生じた沈殿を除去し、母液を減圧濃縮し、酢酸エチル 50 ml を加え、不溶物を除去し、母液を 0.5 M クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、油状の [N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-

リジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と D,L-α-アミノ酸メチルエステル・塩酸塩を出発原料として、実施例 4 と同様に処理して、2-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イル]カルボニルアミノ酸メチルエステル・2 塩酸塩を得た。融点 98~100℃

元素分析値 ($C_{18}H_{23}N_5O_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

| | C 例 |
|-----|-------|
| 理論値 | 42.00 |
| 実験値 | 42.08 |

実施例 6



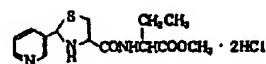
N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と D-メチオニンエチルエステル・塩酸塩を出発原料として、実施例 4 と同様に処理して、[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボニル]-D-メチオニンエチルエステル・2 塩酸塩を得た。融点 94~96℃

カルボニル]-L-ロイシンメチルエステル 830 略を得た。得られた化合物 800 略に氷冷下トリフルオロ酢酸 3 ml を加え室温で 3 時間撹拌する。反応液を減圧濃縮し酢酸エチル 10 ml を加え、再度減圧濃縮する。残留物を酢酸エチル 10 ml に溶解し、氷冷下、2.2 規定-塩化水素-ジオキサン溶液 3 ml を加え、氷室で一夜静置する。結晶を採取し、酢酸エチルで洗い、乾燥して [2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボニル]-L-ロイシンメチルエステル・2 塩酸塩を得た。融点 97~100℃

元素分析値 ($C_{18}H_{23}N_5O_3S \cdot 2HCl \cdot \frac{4}{3}H_2O$ として)

| | C 例 | H 例 | N 例 | S 例 |
|-----|-------|------|------|------|
| 理論値 | 45.24 | 6.31 | 9.89 | 7.55 |
| 実験値 | 45.21 | 5.98 | 9.85 | 7.55 |

実施例 5



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と D,L-α-アミノ酸メチルエステル・塩酸塩を出発原料として、実施例 4 と同様に処理して、2-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イル]カルボニルアミノ酸メチルエステル・2 塩酸塩を得た。融点 98~100℃

元素分析値 ($C_{18}H_{23}N_5O_3S_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{4}{3}H_2O$ として)

| | C 例 | H 例 | N 例 | S 例 | Cl 例 |
|-----|-------|------|------|-------|-------|
| 理論値 | 42.07 | 5.87 | 9.20 | 14.04 | 15.52 |
| 実験値 | 42.17 | 5.89 | 8.89 | 13.77 | 15.68 |

実施例 7



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と L-メチオニンアミド・塩酸塩を出発原料として、実施例 4 と同様に処理して、[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボニル]-L-メチオニンアミド・2 塩酸塩を得た。融点 131℃

MS: m/z 340 ($M^+ - 2HCl$)

実施例 8



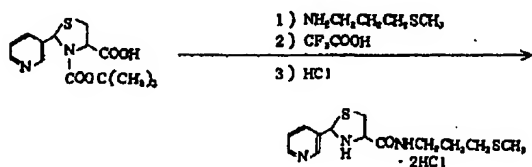
N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とグリシン

ンメチル エステル・塩酸塩を出発原料とし、実施例4と同様に処理して、[2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボニル]グリシンメチル エステル・2塩酸塩を得た。融点 116~118℃

元素分析値 ($C_{12}H_{13}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

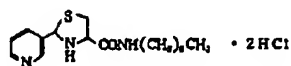
| | C 例 | H 例 | N 例 |
|-----|-------|------|-------|
| 理論値 | 38.72 | 5.14 | 11.29 |
| 実験値 | 38.99 | 4.62 | 10.99 |

実施例 9



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボン酸 600 略、テトラヒドロフラン 10 ml の溶液に、4℃以下で3-メチルチオプロピルアミン 200 略、1-ヒドロキシ

実施例 10



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボン酸と n-ヘプチルアミンを出発原料にして、実施例9と同様に処理して、N-n-ヘプチル-2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。

NMR (DMSO- d_6)

δ : 0.6~1.1 (3H), 1.1~1.8 (10H), 2.9~3.9 (4H), 4.4~4.7 (1H), 6.20 (1H), 8.0~8.3 (1H), 8.6~9.3 (3H)

実施例 11



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボン酸と 2-ピリジンを用い実施例9と同様に処理して

ベンゾトリアゾール 390 略、ジシクロヘキシルカルボジイミド 440 略を順次加え、室温で3時間攪拌する。生じた沈殿を除去し、母液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル 50 ml に溶解する。酢酸エチル溶液を 0.5M のクエン酸水溶液、水、飽和炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して N-(3-メチルチオプロピル)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボキサミド 250 略を得た。得られた化合物 250 略に氷冷下トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、実施例4と同様に処理して油状の N-(3-メチルチオプロピル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボキサミド・2塩酸塩 130 略を得た。

NMR (DMSO- d_6)

δ : 1.6~1.9 (2H), 2.08 (3H), 2.4~2.6 (2H), 3.0~3.7 (4H), 4.05~4.50 (1H), 5.9~6.1 (1H), 7.4~9.2 (4H)

N-(2-ビリジル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボキサミド・3塩酸塩を得た。融点 145℃

元素分析値 ($C_{16}H_{17}N_4O_2S \cdot 3HCl$ として)

| | C 例 | H 例 | S 例 |
|-----|-------|------|------|
| 理論値 | 42.49 | 4.33 | 8.10 |
| 実験値 | 42.83 | 4.58 | 8.03 |

実施例 12

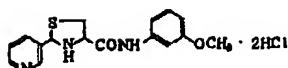


N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボン酸と o-アニシジンを用い実施例9と同様に処理して N-(2-メトキシフェニル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジシン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。融点 129℃

元素分析値 ($C_{18}H_{19}N_3O_2S \cdot Cl_2$ として)

| | C 例 | H 例 | N 例 |
|-----|-------|------|-------|
| 理論値 | 49.49 | 4.93 | 10.82 |
| 実験値 | 49.29 | 5.18 | 10.38 |

実施例 13



2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 630 ㉞、*m*-アニシジン 350 ㉞、ジシクロヘキシルカルボジイミド 650 ㉞及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 430 ㉞のジメチルホルムアミド 8 ml 中混合物を一夜室温で攪拌した。酢酸エチル 50 ml で反応混合物を希釈し、不溶物を除去した。母液を水 2 回、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィーにて精製して N-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド 230 ㉞を得た。この化合物を酢酸エチルに溶解し 2 規定塩化水素-

ジオキサソ溶液を 1 ml 加えた。生じた固体を採取し、酢酸エチルで洗い乾燥して N-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩 250 ㉞を得た。

融点 129℃

元素分析値 ($C_{18}H_{19}N_3O_2S \cdot Cl_2$ として)

| | C 例 | H 例 | N 例 | S 例 |
|-----|-------|------|-------|------|
| 理論値 | 49.49 | 4.93 | 10.82 | 8.26 |
| 実験値 | 49.49 | 5.08 | 10.56 | 8.24 |

実施例 14

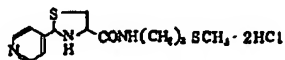


2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と 2-フェニルエチルアミンとから、実施例 13 の方法に従い、N-(2-フェニルエチル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。融点 115℃

元素分析値 ($C_{17}H_{21}N_3OS \cdot Cl_2$ として)

| | C 例 | H 例 | N 例 | S 例 |
|-----|-------|------|-------|------|
| 理論値 | 52.85 | 5.48 | 10.88 | 8.30 |
| 実験値 | 52.25 | 5.74 | 10.77 | 8.16 |

実施例 15



実施例 13 の方法に従い、参考例 2 で得た化合物と 3-メチルチオプロピルアミンから N-(3-メチルチオプロピル)-2-(4-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。融点 70℃

元素分析値 ($C_{13}H_{21}N_3OS \cdot Cl_2$ として)

| | C 例 | H 例 | N 例 |
|-----|-------|------|-------|
| 理論値 | 42.16 | 5.72 | 11.35 |
| 実験値 | 41.65 | 5.83 | 10.87 |

実施例 16



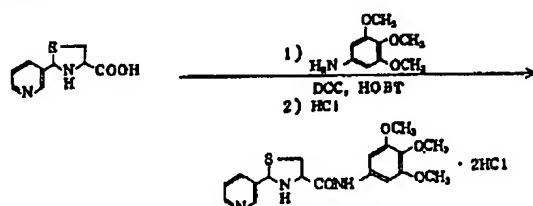
ピリジン-2-アルデヒド 1.50 g と L-システイン 1.70 g の 50% エタノール中溶液を室温で 4 時間攪拌した。不溶物を分別した反応混合物を減圧下濃縮し、シロップ状物質を得た。これをテトラヒドロフラン 35 ml に溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド 2.89 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.89 g 及び 3-メチルチオプロピルアミン 1.62 g を加え室温で一夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物を過濾して除いた。母液を水 2 回、炭酸水素ナトリウム水溶液、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウム上で乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出液 トルエン: 酢酸エチル = 1:1) で精製して、N-(3-メチルチオプロピル)-2-(2-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド 1.50 g を得た。この化合物 800 ㉞を酢酸エチルに溶解し、2 規定塩化水素-ジオ

キサンの溶液を加えた。溶媒を留去して得られる残渣を乾燥して、N-(3-メチルチオプロピル)-2-(2-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩 830 吨を得た。融点 65℃

元素分析値 ($C_{13}H_{15}N_3O_2S_2Cl$) として)

| | C 例 | H 例 | N 例 | S 例 |
|-----|-------|------|-------|-------|
| 理論値 | 44.37 | 6.30 | 11.94 | 18.22 |
| 実験値 | 44.59 | 6.09 | 11.79 | 18.38 |

実施例 17



2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 630 吨、3,4,5-トリメトキシアニリン 520 吨、ジシクロヘキシルカルボジイミド 650 吨及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 430 吨のN,N-

ジメチルホルムアミド 8 ml 中混合物を室温で一晩撹拌した。酢酸エチルで反応混合物を希釈し、不溶物を除去した。母液を炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)で精製して、N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド 370 吨を得た。この化合物を酢酸エチル 10 ml に溶解し、2 N 塩化水素-ジオキサンの溶液 2 ml を加えた。生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗い、乾燥してN-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩 200 吨を得た。融点 130~132℃

元素分析値 ($C_{18}H_{21}N_3O_5S_2Cl_2$) として)

| | C 例 | H 例 | N 例 | S 例 |
|-----|-------|------|------|------|
| 理論値 | 48.22 | 5.17 | 9.37 | 7.15 |
| 実験値 | 48.23 | 5.35 | 9.02 | 7.12 |

実施例 18



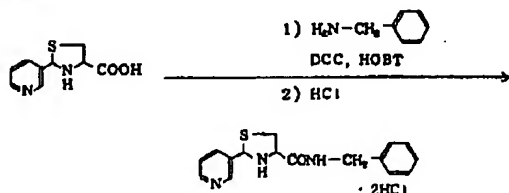
2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とアニリンとから、実施例 17 の方法に従い、N-フェニル-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。

融点 145~148℃

NMR (DMSO- d_6)

δ : 3.4~4.2 (2H), 4.96 (1H, t), 6.31, 6.35 (合せて 1H), 7.0~7.4 (3H), 7.6~7.8 (2H), 8.10 (1H, dd), 8.9~9.0 (2H), 9.3 (1H)

実施例 19



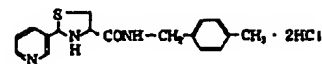
2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カル

ボン酸及びベンジルアミンとから、実施例 17 の方法に従い N-ベンジル-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。融点 126~130℃

NMR (DMSO- d_6)

δ : 3.2~3.7 (2H), 4.3~4.6 (3H), 6.08, 6.14 (合せて 1H), 7.3 (5H), 8.06 (1H, dd), 8.7~9.0 (2H), 9.1~9.2 (1H)

実施例 20

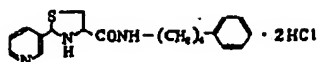


2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と p-メチルベンジルアミンとから実施例 17 の方法に従い、N-(p-メチルベンジル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。融点 130~136℃

元素分析値 ($C_{17}H_{21}N_2OSCl_2$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 52.85 | 5.48 | 10.88 | 8.30 |
| 実験値 | 52.64 | 5.56 | 10.81 | 8.38 |

実施例 21



2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と4-フェニルブチルアミンとから、実施例17の方法に従い、N-(4-フェニルブチル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。融点 100~104℃

元素分析値 ($C_{19}H_{23}N_2OSCl_2 \cdot 0.2H_2O$ として)

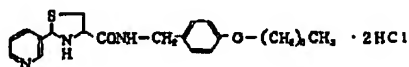
| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 54.36 | 6.15 | 10.01 | 7.64 | 16.84 |
| 実験値 | 54.44 | 6.16 | 10.08 | 7.68 | 16.59 |

ボン酸とp-(4-フェニルブトキシ)ベンジルアミンとから、実施例17の方法に従い、N-[p-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。融点 133~135℃

元素分析値 ($C_{27}H_{31}N_2O_2SCl_2 \cdot 0.2H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 59.58 | 6.04 | 8.02 | 6.12 | 13.53 |
| 実験値 | 59.58 | 6.02 | 7.96 | 6.23 | 13.58 |

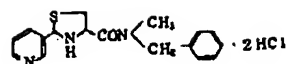
実施例 24



2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とp-ヘブテロキシベンジルアミンとから、実施例17の方法に従い、N-(p-ヘブテロキシベンジル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。

融点 155~160℃

実施例 22

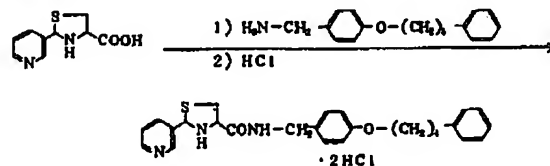


2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とN-メチルベンジルアミンとから、実施例17の方法に従い、N-ベンジル-N-メチル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。融点 105~110℃

元素分析値 ($C_{17}H_{21}N_2OSCl_2 \cdot H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 50.50 | 5.73 | 10.39 | 7.93 | 17.54 |
| 実験値 | 50.63 | 5.60 | 10.43 | 7.98 | 17.26 |

実施例 23

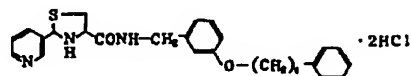


2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カル

元素分析値 ($C_{27}H_{31}N_2O_2SCl_2 \cdot 0.3H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 56.16 | 6.88 | 8.54 | 6.52 | 14.41 |
| 実験値 | 56.11 | 6.84 | 8.47 | 6.53 | 14.50 |

実施例 25

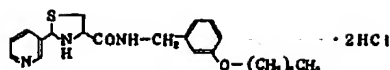


2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とm-(4-フェニルブトキシ)ベンジルアミンとから、実施例17の方法に従い、N-[m-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。融点 88~93℃

元素分析値 ($C_{26}H_{31}N_2O_2SCl_2 \cdot 0.5H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 58.97 | 6.09 | 7.94 | 6.06 | 13.39 |
| 実験値 | 58.96 | 6.07 | 7.96 | 6.11 | 13.36 |

実施例 26

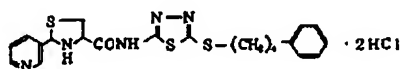


2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と *m*-ヘプタルオキシベンジルアミンとから、実施例 17 の方法に従い、*N*-(*m*-ヘプタルオキシベンジル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。
融点 135~140℃

元素分析値 ($C_{23}H_{23}N_3O_5S \cdot 2HCl$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 56.76 | 6.84 | 8.64 | 6.59 |
| 実験値 | 56.68 | 6.85 | 8.69 | 6.62 |

実施例 27

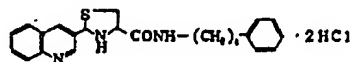


2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と 2-アミノ-5-[(4-フェニルブチル)チオ]ベンジンとから、実施例 17 の方法に従い、*N*-(2-アミノ-5-[(4-フェニルブチル)チオ]ベンジン)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。融点 122~126℃

元素分析値 ($C_{27}H_{27}N_3OS_2 \cdot 0.5H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 47.55 | 5.63 | 9.78 | 14.93 | 16.51 |
| 実験値 | 47.57 | 5.72 | 9.75 | 15.02 | 16.47 |

実施例 29



2-(3-キノリル)チアゾリジン-4-カルボン酸と 4-フェニルブチルアミンとから、実施例 17 の方法に従い、*N*-(4-フェニルブチル)-2-(3-キノリル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。融点 116~122℃

元素分析値 ($C_{25}H_{27}N_3OS \cdot 2HCl$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 59.48 | 5.86 | 9.05 | 6.90 |
| 実験値 | 59.13 | 5.84 | 8.99 | 7.14 |

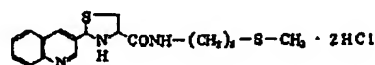
ル)チオ]-1, 3, 4-チアジアゾールとから、実施例 17 の方法に従い、*N*-[5-[(4-フェニルブチル)チオ]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。

融点 99~105℃

元素分析値 ($C_{21}H_{21}OS_2Cl_2$ として)

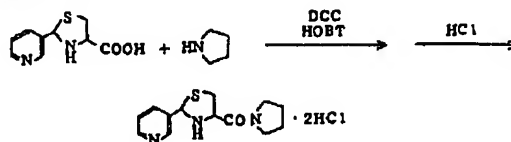
| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 47.54 | 4.75 | 13.20 | 18.13 |
| 実験値 | 47.58 | 4.84 | 13.09 | 18.28 |

実施例 28



2-(3-キノリル)チアゾリジン-4-カルボン酸と 3-メチルチオプロピルアミンとから実施例 17 の方法に従い、*N*-(3-メチルチオプロピル)-2-(3-キノリル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。融点 122~126℃

実施例 30

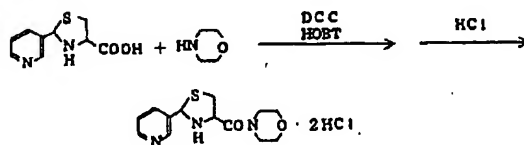


2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とピロリジンを出発原料として、実施例 17 と同様に処理して 1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン・2 塩酸塩を得た。融点 136℃

NMR (DMSO- d_6)

δ : 1.60~2.13 (4H, m), 3.06~3.90 (6H, m), 4.56~4.71 (1H, m), 6.09, 6.26 (合せて 1H, 各 s), 8.08 (1H, dd), 8.72~9.20 (3H, m)

実施例 31

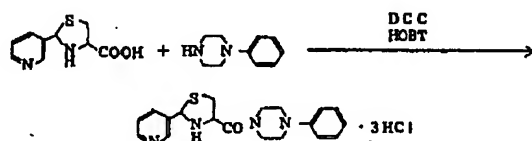


2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とモルホリンを出発原料として、実施例17と同様に処理して4-[2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]モルホリン・2塩酸塩を得た。融点 143℃

NMR (DMSO- d_6)

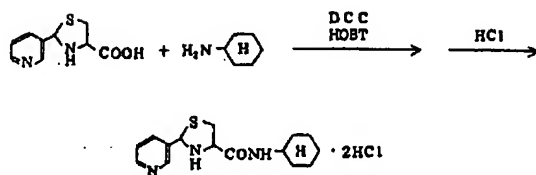
δ : 2.97~3.78 (10H, m), 4.62~4.78 (1H, m),
6.00, 6.23 (合せて 1H, 各s), 8.05 (1H, dd)
8.71~9.10 (3H, m)

実施例 32



2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と1-フェニルピペラジンを出発原料として、実施例17と同様に処理して1-フェニル-4-[2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩を得た。

実施例 34



2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とシクロヘキシルアミンを出発原料として、実施例17と同様に処理してN-シクロヘキシル-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。融点 139℃

NMR (DMSO- d_6)

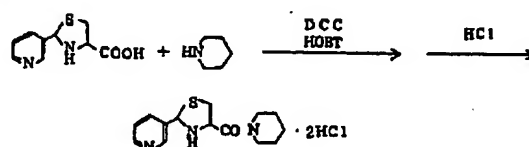
δ : 0.90~1.95 (11H, m), 3.06~3.69 (3H, m),
4.39 (1H, dd), 6.07, 6.14 (合せて 1H, 各s),
8.03 (1H, dd), 8.46~9.13 (3H, m)

融点 169℃

NMR (DMSO- d_6)

δ : 3.04~4.20 (10H, m), 4.64~4.84 (1H, m),
6.00, 6.23 (合せて 1H, 各s), 7.04~7.64 (5H, m),
7.99~8.14 (1H, m), 8.70~9.16 (3H, m)

実施例 33

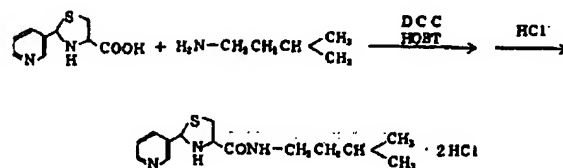


2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とピペリジンを出発原料として、実施例17と同様に処理して、1-[2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペリジン・2塩酸塩を得た。融点 172℃

元素分析値 ($C_{14}H_{11}N_5OSCl_2 \cdot 0.3H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 47.27 | 6.12 | 11.81 | 9.01 | 19.93 |
| 実験値 | 47.36 | 6.03 | 11.75 | 9.01 | 19.71 |

実施例 35

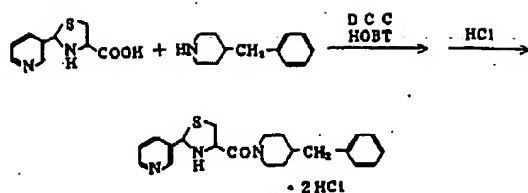


2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とイソアミルアミンを出発原料として、実施例17と同様に処理してN-(3-メチルブチル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。融点 115℃

元素分析値 ($C_{14}H_{13}N_5OSCl_2 \cdot 0.3H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 47.14 | 6.39 | 11.78 | 8.99 |
| 実験値 | 47.24 | 6.59 | 11.56 | 9.10 |

実施例 36



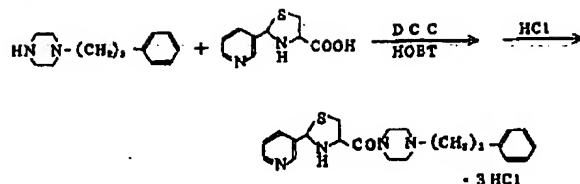
2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と 4-ベンジルピペリジンを出発原料として、実施例 17 と同様に処理して 4-ベンジル-1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペリジン・2塩酸塩を得た。

融点 135℃

NMR (DMSO-d₆)

δ: 0.76~2.06 (5H, m), 2.35~4.54 (8H, m), 4.68~5.08 (1H, m), 6.08, 6.28 (合せて 1H, 各 s), 7.06~7.28 (5H, m), 8.07 (1H, dd), 8.71~9.30 (3H, m)

実施例 37



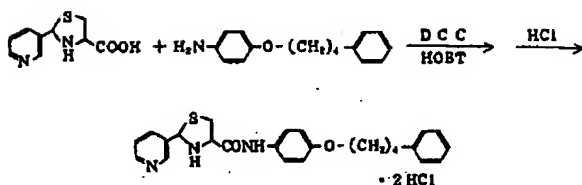
2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と、1-(3-フェニルプロピル)ピペラジンを出発原料として、実施例 17 と同様に処理して、1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩を得た。

融点 144℃

NMR (DMSO-d₆)

δ: 1.85~4.86 (17H, m), 5.97, 6.18 (合せて 1H, 各 s), 7.10~7.48 (5H, m), 8.06 (1H, dd), 8.65~9.12 (3H, m)

実施例 38



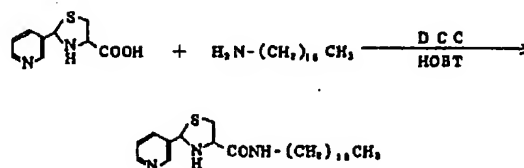
2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と p-(4-フェニルブトキシ)アニリンを出発原料として、実施例 17 と同様に処理して N-[p-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。

融点 117℃

元素分析値 (C₂₅H₂₉N₅O₂·2HCl として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 59.28 | 5.77 | 8.30 | 6.33 |
| 実験値 | 59.65 | 5.76 | 8.40 | 6.39 |

実施例 39



2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 510 略、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 490 略、ノナデシルアミン 680 略、テトラヒドロフラン 12 ml の混合物に、氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド 500 略とテトラヒドロフラン 3 ml の溶液を滴下し、氷冷下 1 時間攪拌後、室温で 12 時間攪拌した。酢酸エチル 30 ml で反応混合物を希釈し、不溶物を除去した。母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）で精製し、酢酸エチルから再結晶して、N-ノナデシル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド

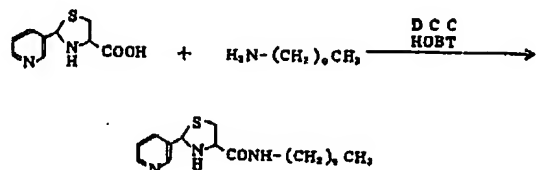
250mgを得た。

融点 108~110℃

元素分析値 ($C_{21}H_{24}N_2OS \cdot 1/5 H_2O$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 70.30 | 10.20 | 8.78 | 6.70 |
| 実験値 | 70.37 | 10.34 | 8.83 | 6.80 |

実施例 40.



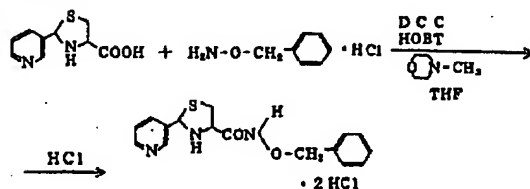
2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とデシルアミンを出発原料として、実施例 39と同様に処理して N-デシル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミドを得た。

融点 88℃

元素分析値 ($C_{21}H_{28}N_2OS$ として)

(1H, s), 6.70~7.03 (4H, m), 7.19~7.32 (1H, m), 7.75~7.84 (1H, m), 8.51 (1H, dd), 8.63 (1H, d)

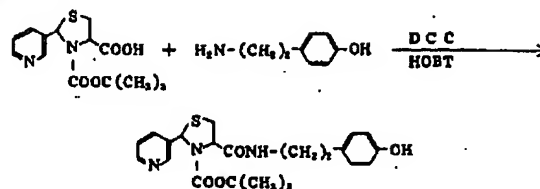
実施例 42.



2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 500 ㏍, O-ベンジルヒドロキシルアミン・塩酸塩 380 ㏍, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 480 ㏍, N-メチルモルホリン 240 ㏍, テトラヒドロフラン 15 ml の混合物に氷冷下, ジシクロヘキシルカルボジイミド 490 ㏍とテトラヒドロフラン 5 ml の溶液を滴下し, 氷冷下 1 時間攪拌後, 室温で 12 時間攪拌した。酢酸エチル 30 ml で反応混合物を希釈し, 不溶物を除去した。母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で順次洗浄

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 65.48 | 8.68 | 12.06 | 9.20 |
| 実験値 | 65.16 | 8.80 | 11.91 | 9.04 |

実施例 41.



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸とチラミンを出発原料として、実施例 39と同様に処理して、N-[2-(p-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミドを得た。

融点 76℃

NMR ($CDCl_3$)

δ : 1.34 (9H, s), 2.72 (2H, t), 3.22 (1H, dd), 3.43~3.70 (3H, m), 4.80 (1H, dd), 5.99

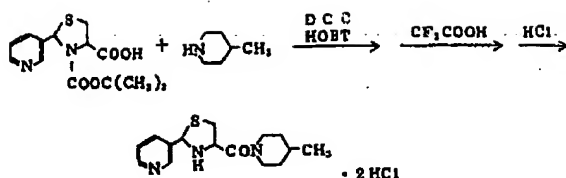
し, 無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル)にて精製して N-ベンジルオキシ-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド ^{250mg}を得た。この化合物を酢酸エチルに溶解し, 2 規定塩化水素-ジオキサン溶液を 1.5 ml 加えた。生じた固体をろ取し, 酢酸エチルで洗い, 乾燥して, N-ベンジルオキシ-2-(ピリジン-3-イル)チアゾリジン-4-カルボキサミド ^{240mg}・2 塩酸塩を得た。

融点 115℃

NMR ($DMSO-d_6$)

δ : 3.02~3.52 (2H, m), 4.07~4.20 (1H, m), 4.90 (2H, s), 6.00, 6.08 (合せて 1H, 各 s), 7.28~7.53 (5H, m), 8.07 (1H, dd), 8.64~9.26 (3H, m)

実施例 43.



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 810 毫、4-メチルピペリジン 260 毫、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 530 毫、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物に氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド 540 毫とテトラヒドロフラン 5 ml の溶液を滴下し、氷冷下 1 時間攪拌後、室温で 12 時間攪拌した。酢酸エチル 30 ml で反応混合物を希釈し、不溶物を除去した。母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して、4-メチル-1-[3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペリジンを得た。得られた化合物にトリ

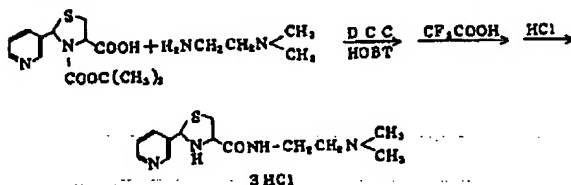
フルオロ酢酸 5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）にて精製して、4-メチル-1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペリジンを得た。この化合物を酢酸エチルに溶解し、2 規定塩化水素-ジオキサン溶液を 3 ml 加えた。生じた固体を採取し、酢酸エチルで洗い、乾燥して、4-メチル-1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペリジン・2 塩酸塩を得た。

融点 130℃

元素分析値 ($C_{18}H_{22}N_4OSCl_2$ として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 49.45 | 6.39 | 11.53 | 8.80 |
| 実験値 | 49.59 | 6.60 | 11.47 | 8.63 |

実施例 44.



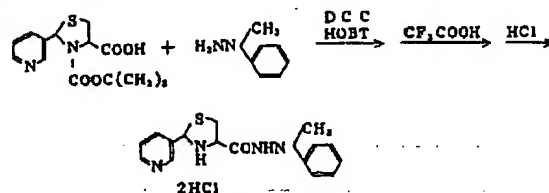
N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と N,N-ジメチルエチレンジアミンを出発原料として実施例 43 と同様に処理して、N-[2-(N',N'-ジメチルアミノ)エチル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・3 塩酸塩を得た。

融点 150℃

NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.63~3.80 (12H, m), 4.26~4.50 (1H, m),
6.01, 6.08 (合せて 1H, 各 s), 8.06 (1H, dd),
8.70~9.18 (3H, m)

実施例 45.



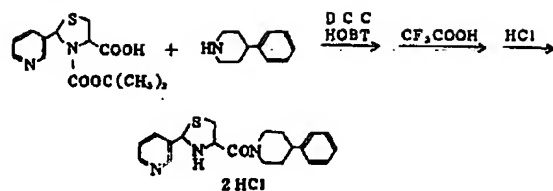
N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と N-メチル-N-フェニルヒドラジンを出発原料とし、実施例 43 と同様に処理して、N'-メチル-N'-フェニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボヒドラジド・2 塩酸塩を得た。

融点 145℃

NMR (DMSO-d₆)

δ: 3.04~3.72 (5H, m), 4.28~4.50 (1H, m),
6.03, 6.12 (合せて 1H, 各 s), 6.70~7.32
(5H, m), 8.07 (1H, dd), 8.69~9.17 (3H, m)

実施例 46.



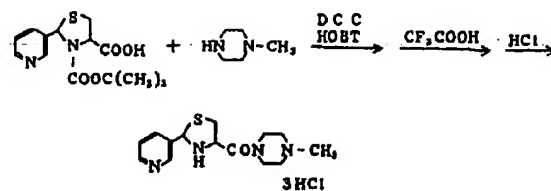
N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と4-フェニルピペリジンを出発原料とし、実施例43と同様に処理して、4-フェニル-1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペリジン・2塩酸塩を得た。

融点 115℃

NMR (DMSO-d₆)

δ: 1.32~2.08 (4H, m), 2.58~3.82 (6H, m), 3.96~5.00 (2H, m), 6.04, 6.28 (合せて1H, 各s), 7.08~7.44 (5H, m), 8.06 (1H, dd), 8.68~9.16 (3H, m)

実施例 47.



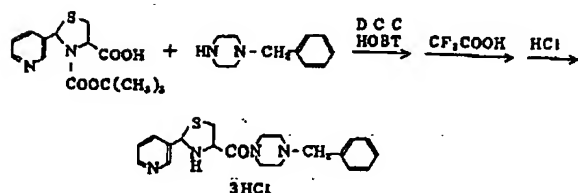
N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と1-メチルピペラジンを出発原料として、実施例43と同様に処理して1-メチル-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩を得た。

融点 182℃

NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.62~5.00 (14H, m), 6.03, 6.22 (合せて1H, 各s), 8.09 (1H, dd), 8.70~9.20 (3H, m)

実施例 48.



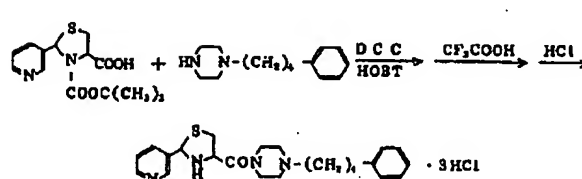
N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と1-ベンジルピペラジンを出発原料として、実施例43と同様に処理して、1-ベンジル-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩を得た。

融点 165℃

NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.76~4.80 (13H, m), 5.93, 6.15 (合せて1H, 各s), 7.36~7.80 (5H, m), 8.03 (1H, dd), 8.62~9.10 (3H, m)

実施例 49.



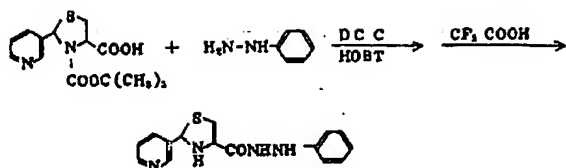
N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸と、1-(4-フェニルブチル)ピペラジンを出発原料として、実施例43と同様に処理して1-(4-フェニルブチル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩を得た。

融点 157℃

NMR (DMSO-d₆)

δ: 1.33~1.85 (4H, m), 2.30~2.76 (8H, m), 2.86~3.78 (6H, m), 3.99~4.30 (1H, m), 5.96, 6.17 (合せて1H, 各s), 7.12~7.44 (6H, m), 8.12 (1H, dd), 8.72~9.17 (2H, m)

実施例 50.



N-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 680 略, フェニルヒドラジン 240 略, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 450 略, テトラヒドロフラン 20 ml の混合物に氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド 450 略とテトラヒドロフラン 5 ml の溶液を滴下し, 氷冷下 1 時間攪拌後, 室温で 12 時間攪拌した。酢酸エチル 30 ml で反応混合物を希釈し, 不溶物を除去した。母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して N'-フェニル-3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボヒドライドを得た。得られた化合物にトリフルオロ酢酸 5 ml を

N-[2-(p-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド 540 略, 炭酸カリウム 180 略, N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml の混液に室温下 1-ブromo-4-フェニルブタン 280 略と N,N-ジメチルホルムアミドの 5 ml 溶液を加えた。80℃で 3 日間攪拌し, 冷却後反応液に水 20 ml を加え, 有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3)で精製して, N-[2-[p-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル]-3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミドを得た。得られた化合物にトリフルオロ酢酸 5 ml を加え, 室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し, 残留物を酢酸エチルに溶解し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧

濃縮し, 残留物を酢酸エチルに溶解し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮して得られた結晶を酢酸エチルから再結晶して N'-フェニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボヒドライドを得た。

融点 155℃

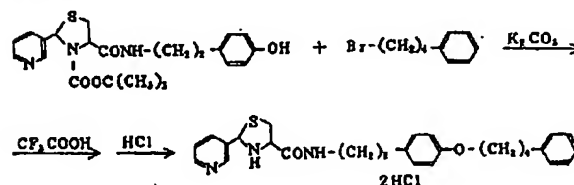
NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆)

δ: 3.22~3.56 (2H, m), 4.22~4.36 (1H, m),

5.60, 5.72 (合せて 1H, 各 s), 6.72~7.44 (6H, m), 7.81~7.95 (1H, m), 8.56 (1H, dd),

8.79 (1H, d)

実施例 51.



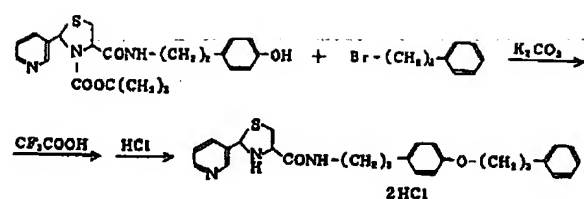
濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル)にて精製して, N-[2-[p-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミドを得た。この化合物を酢酸エチルに溶解し, 2 規定塩化水素-ジオキサソラン溶液を 1 ml 加えた。生じた固体を回収し, 酢酸エチルで洗い, 乾燥して N-[2-[p-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2 塩酸塩を得た。

融点 102℃

元素分析値 (C₂₇H₃₂N₂O₂·2HCl として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 理論値 | 60.67 | 6.22 | 7.86 | 6.00 |
| 実験値 | 60.51 | 6.15 | 7.94 | 5.97 |

実施例 52.



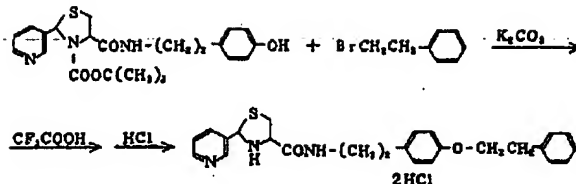
N-[2-(p-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミドと1-ブromo-3-フェニルプロパンを出発原料として、実施例 51 と同様に処理して、N-[2-[p-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]エチル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。

融点 98℃

元素分析値 (C₂₈H₃₁N₃O₇SCl₂・0.3 H₂O として)

| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 59.38 | 6.06 | 7.99 | 6.10 | 13.48 |
| 実験値 | 59.37 | 6.05 | 8.01 | 6.09 | 13.31 |

実施例 53.



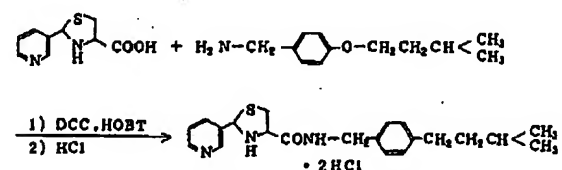
N-[2-(p-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミドと1-ブromo-2-フェニルエタンを出発原料として、実施例 51 と同様に処理して、N-[2-[p-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩を得た。

NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.58~3.64 (8H, m), 4.11~4.40 (3H, m), 6.03 (1H, s), 6.83~7.35 (5H, m), 8.02 (1H, dd), 8.66~8.85 (1H, m), 8.88~9.01 (1H, m), 9.07 (1H, dd).

MS: m/z 433 (M⁺-2×HCl)

実施例 54



p-(3-メチルブトキシ)ベンジルアミン 1.13 g, 2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 1.29 g, ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.25 g, 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.82 g の N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml 中混合物を室温で一晩撹拌した。酢酸エチル 100 ml で反応混合物を希釈し、不溶物をろ別した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル)で精製し、N-[2-[p-(3-メチルブトキシ)ベンジル]-2-(3-ピリジル)]

チアゾリジン-4-カルボキサミド 2.20 g を得た。この化合物の酢酸エチル 60 ml 中溶液に 4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 4 ml を加えた。分離した固体をろ取し、酢酸エチルで洗い、減圧下乾燥して N-[p-(3-メチルブトキシ)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩 2.30 g を得た。


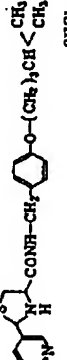
融点 120~128℃



元素分析値 (C₂₈H₃₁N₃O₇SCl₂・0.4 H₂O として)

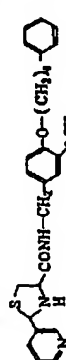
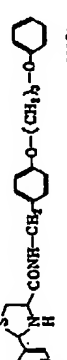
| | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) | Cl (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|--------|
| 理論値 | 54.17 | 6.45 | 9.02 | 6.89 | 15.23 |
| 実験値 | 54.23 | 6.37 | 8.96 | 7.00 | 15.16 |



実施例 55 ~ 80

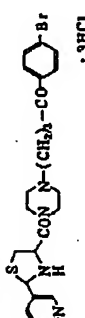
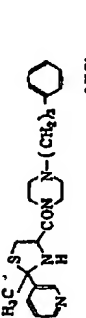
実施例 54 と同様にして以下の化合物を得た。

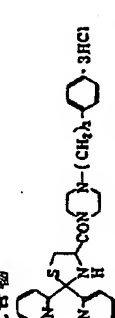
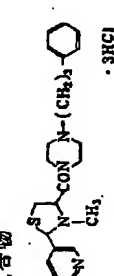
| | |
|--|---|
| 実施例 55 化合物  <p>N-[p-(2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 125 ~ 133°C 2) 元素分析値 ($C_{22}H_{23}N_3O_2SCl_2$ として) C H N S 理論値 (%) 54.05 6.12 9.45 7.22 実験値 (%) 53.69 6.19 9.32 6.97 |
| 実施例 56 化合物  <p>N-[p-(4-メチルベンチル)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 124 ~ 128°C 2) 元素分析値 ($C_{22}H_{23}N_3O_2SCl_2$ として) C H N S Cl 理論値 (%) 54.88 6.70 8.73 6.66 14.73 実験値 (%) 54.79 6.69 8.70 6.48 14.80 |

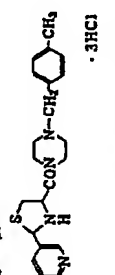
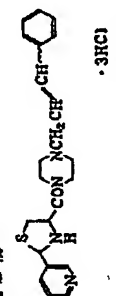
| | |
|--|---|
| 実施例 57 化合物  <p>N-(p-シクロベンチル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 55 ~ 60°C 2) 元素分析値 ($C_{12}H_{11}N_3O_2SCl_2$ として) C H N S 理論値 (%) 56.17 6.21 8.93 6.92 実験値 (%) 55.83 6.11 8.65 6.84 |
| 実施例 58 化合物  <p>N-[p-(3-オキソプロピル)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 110 ~ 116°C 2) 元素分析値 ($C_{12}H_{11}N_3O_2SCl_2$ として) C H N S Cl 理論値 (%) 59.28 5.77 8.30 6.33 14.00 実験値 (%) 58.95 5.74 8.21 6.36 13.93 |

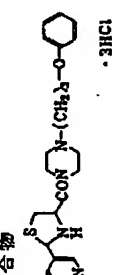
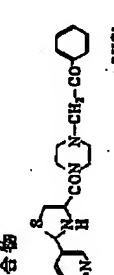
| | |
|---|---|
| 実施例 59 化合物  <p>N-[3-メチル-4-(4-オキソプロピル)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 88 ~ 95°C 2) 元素分析値 ($C_{27}H_{29}N_3O_5SCl_2$ として) C H N S Cl 理論値 (%) 58.90 6.04 7.63 5.82 12.88 実験値 (%) 58.52 6.02 7.59 5.82 12.48 |
| 実施例 60 化合物  <p>N-[p-(3-オキソプロピル)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 101 ~ 110°C 2) 元素分析値 ($C_{22}H_{23}N_3O_2SCl_2$ として) C H N S Cl 理論値 (%) 57.47 5.59 8.04 6.14 13.57 実験値 (%) 57.42 5.77 7.90 5.98 13.35 |



| | |
|---|---|
| 実施例 61 化合物  <p>N-(p-プロピル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 110 ~ 115°C 2) 元素分析値 ($C_{12}H_{13}N_3O_2SCl_2 \cdot 0.4H_2O$ として) C H N S Cl 理論値 (%) 55.14 6.43 9.65 7.36 16.28 実験値 (%) 55.27 6.50 9.69 7.23 16.06 |
| 実施例 62 化合物  <p>N-[p-(1-メチル-2-オキソプロピル)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 133 ~ 142°C 2) 元素分析値 ($C_{12}H_{13}N_3O_5SCl_2 \cdot 0.6H_2O$ として) C H N S Cl 理論値 (%) 53.67 6.21 9.88 7.54 16.68 実験値 (%) 53.75 6.17 9.83 7.52 16.37 |

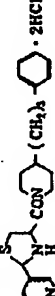

| 実施例 67 化合物  $\cdot 3\text{HCl}$ 1-[4-(p-プロモフェニル)-4-(2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル)ピペラジン・3塩酸塩] | 理化学的性状 1) 融点 139℃ 2) 元素分析値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\cdot 3\text{H}\cdot\text{Cl}_3$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Br</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>45.08</td> <td>4.93</td> <td>9.14</td> <td>5.23</td> <td>30.39</td> <td></td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>44.90</td> <td>5.17</td> <td>9.24</td> <td>5.41</td> <td>30.29</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | C | H | N | S | Br | Cl | 理論値 (%) | 45.08 | 4.93 | 9.14 | 5.23 | 30.39 | | 実験値 (%) | 44.90 | 5.17 | 9.24 | 5.41 | 30.29 | |
|---|--|------|------|------|-------|----|----|----|---------|-------|------|------|------|-------|--|---------|-------|------|------|------|-------|--|
| | C | H | N | S | Br | Cl | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 45.08 | 4.93 | 9.14 | 5.23 | 30.39 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実験値 (%) | 44.90 | 5.17 | 9.24 | 5.41 | 30.29 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実施例 68 化合物  $\cdot 3\text{HCl}$ 1-[2-メチル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル)ピペラジン・3塩酸塩] | 理化学的性状 1) 融点 129℃ 2) NMR (DMSO- d_6) δ : 1.88, 1.96 (合せて3H, 各s), 1.68~2.28 (2H, m), 2.44~2.80 (2H, m), 2.88~4.64 (13H, m), 7.12~7.48 (6H, m), 7.96~8.18 (1H, m), 8.64~9.04 (2H, m) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |



| | |
|--|--|
| 実施例 69 化合物  $\cdot 3\text{HCl}$ 1-[2,2-ジメチル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル)ピペラジン・3塩酸塩] | 理化学的性状 1) 融点 111℃ 2) NMR (DMSO- d_6) δ : 1.90~2.28 (2H, m), 2.46~2.80 (2H, m), 2.86~3.74 (12H, m), 4.12~4.68 (1H, m), 7.16~7.40 (5H, m), 7.44~8.88 (8H, m) |
| 実施例 70 化合物  $\cdot 3\text{HCl}$ 1-[3-メチル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル)ピペラジン・3塩酸塩] | 理化学的性状 1) 融点 130℃ 2) NMR (DMSO- d_6) δ : 1.88~2.24 (2H, m), 2.36, 2.52 (合せて3H, 各s), 2.56~2.78 (2H, m), 2.78~4.60 (13H, m), 5.58, 5.82 (合せて1H, 各s), 7.08~7.44 (6H, m), 7.86~8.20 (1H, m), 8.58~9.02 (2H, m) |

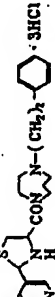
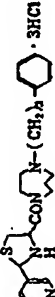
| | |
|--|---|
| 実施例 63 化合物  $\cdot 3\text{HCl}$ 1-(p-メチルベンジル)-4-(2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル)ピペラジン・3塩酸塩] | 理化学的性状 1) 融点 168℃ 2) NMR (DMSO- d_6) δ : 2.38 (3H, s), 2.5~3.5 (8H, m), 4.0~4.6 (4H, m), 4.4~4.9 (1H, m), 5.96, 6.18 (合せて1H, 各s), 7.26, 7.56 (4H, d, ABq), 6.9~7.2 (1H, m), 7.6~8.2 (3H, m) |
| 実施例 64 化合物  $\cdot 3\text{HCl}$ 1-(3-フェニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル)ピペラジン・3塩酸塩] | 理化学的性状 1) 融点 180℃ 2) NMR (DMSO- d_6) δ : 2.8~3.8 (8H, m), 3.8~4.1 (2H, m), 4.0~4.8 (3H, m), 5.98, 6.18 (合せて1H, 各s), 6.3~6.7 (1H, m), 6.8, 5.86 (合せて1H, 各s), 7.2~7.6 (5H, m), 8.0~8.2 (1H, m), 8.6~9.2 (3H, m) |



| | |
|---|---|
| 実施例 65 化合物  $\cdot 3\text{HCl}$ 1-(3-フェニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル)ピペラジン・3塩酸塩] | 理化学的性状 1) MS: m/z 412 (M^+-3HCl) 2) NMR (DMSO- d_6) δ : 2.0~2.6 (2H, m), 2.6~3.9 (10H, m), 4.09 (2H, t), 4.0~4.9 (3H, m), 6.0, 6.2 (合せて1H, 各s), 6.8~7.1 (3H, m), 6.2~6.42 (2H, m), 8.0~8.2 (1H, m), 8.6~9.2 (3H, m) |
| 実施例 66 化合物  $\cdot 3\text{HCl}$ 1-[(2-ピリジン-2-チアゾリジン)エチル]-4-[(2-(3-ピリジン)チアゾリジン)-4-イルカルボニル)ピペラジン・3塩酸塩] | 理化学的性状 1) 融点 147℃ 2) NMR (DMSO- d_6) δ : 2.94~4.32 (12H, m), 4.52~4.80 (1H, m), 5.96, 6.16 (合せて1H, 各s), 7.44~7.84 (3H, m), 7.94~8.20 (3H, m), 8.60~9.20 (3H, m) |

| | |
|--|---|
| 実施例 71 化合物  <p>1-アブチル-4-[2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 139℃ 2) 元素分析値($C_{23}H_{26}N_6OSCl_3 \cdot 1.5H_2O$ として) C H N S Cl 理論値(%) 46.83 7.47 10.92 6.25 20.73 実験値(%) 47.09 7.29 11.09 6.36 20.47 |
| 実施例 72 化合物  <p>4-(2-フェニルエチル)-1-[2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 110~117℃ 2) 元素分析値($C_{23}H_{26}N_6OSCl_3 \cdot 0.8H_2O$ として) C H N S Cl 理論値(%) 56.36 6.58 8.96 6.84 15.12 実験値(%) 56.27 6.55 8.92 6.94 15.02 |

| | |
|--|---|
| 実施例 73 化合物  <p>4-(3-フェニルプロピル)-1-[2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 104~112℃ 2) 元素分析値($C_{23}H_{26}N_6OSCl_3 \cdot 0.4H_2O$ として) C H N S Cl 理論値(%) 58.07 6.74 8.83 6.74 14.91 実験値(%) 58.03 6.64 8.80 6.81 14.96 |
| 実施例 74 化合物  <p>4-(4-フェニルブチル)-1-[2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 108~116℃ 2) 元素分析値($C_{23}H_{26}N_6OSCl_3 \cdot 0.8H_2O$ として) C H N S Cl 理論値(%) 58.01 7.02 8.46 6.45 14.27 実験値(%) 57.89 6.77 8.43 6.59 14.42 |

| | |
|---|---|
| 実施例 75 化合物  <p>4-(5-フェニルペンチル)-1-[2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・2塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 110~118℃ 2) 元素分析値($C_{23}H_{26}N_6OSCl_3 \cdot 0.5H_2O$ として) C H N S Cl 理論値(%) 59.40 7.18 8.31 6.96 14.03 実験値(%) 59.56 7.21 8.36 6.47 13.89 |
| 実施例 76 化合物  <p>4-ベンジル-1-[2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 168~175℃ 2) NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.80~2.50 (2H, m), 2.82~3.86 (8H, m), 3.86~4.73 (3H, m), 4.36 (2H, br), 5.50~6.45 (3H, br), 5.94~6.16 (合計1H, s), 7.35~7.57 (3H, m), 7.57~7.81 (2H, m), 7.92~8.17 (1H, m), 8.57~9.14 (3H, m), 11.08~11.60 (1H, br) 3) MS: m/z 382 (M ⁺ ·3HCl) |

| | |
|---|---|
| 実施例 77 化合物  <p>4-(2-フェニルエチル)-1-[2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 161~169℃ 2) NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.91~2.45 (2H, m), 2.95~4.94 (14H, m), 4.45~4.92 (1H, br), 6.02~6.21 (合計1H, s), 6.40~7.09 (3H, br), 7.31 (5H, s), 7.95~8.20 (1H, m), 8.67~9.22 (3H, m), 11.36~11.87 (1H, br) 3) MS: m/z 396 (M ⁺ ·3HCl) |
| 実施例 78 化合物  <p>4-(3-フェニルプロピル)-1-[2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩</p> | 理化学的性状 1) 融点 162~170℃ 2) NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.79~2.30 (4H, m), 2.64 (2H, t, J=7Hz), 2.85~4.31 (12H, m), 4.36~4.75 (1H, br), 5.25~6.10 (3H, br), 5.94~6.16 (合計1H, s), 7.29 (5H, s), 7.92~8.16 (1H, m), 8.59~9.15 (3H, m), 11.15~11.60 (1H, br) 3) MS: m/z 410 (M ⁺ ·3HCl) |

| | |
|---|---|
| <p>実施例 79</p> <p>化合物</p>  <p>4-(4-メチルピペリジン)-1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ホモピペラジン・3塩酸塩</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) NMR(DMSO-d₆) δ: 0.87(6H, d, J=7Hz), 1.02~1.30(2H, m), 1.39~2.42(3H, m), 2.82~4.28(14H, m), 4.50~4.93(1H, br), 6.03~6.21(各々1H, s), 6.11~6.90(3H, br), 7.96~8.22(1H, s), 8.66~9.20(3H, m), 10.95~11.40(1H, br)</p> <p>2) MS:m/z 376 (M⁺-3HCl)</p> |
| <p>実施例 80</p> <p>化合物</p>  <p>4-ヘブチル-1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ホモピペラジン・3塩酸塩</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) NMR(DMSO-d₆) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.08~1.46(8H, br s), 1.54~1.89(2H, m), 2.04~2.61(2H, m), 2.83~4.36(14H, m), 4.52~4.96(1H, m), 5.05~6.24(各々1H, s), 7.97~8.23(1H, m), 8.67~9.60(6H, m), 11.20~11.65(1H, br)</p> <p>2) MS:m/z 390 (M⁺-3HCl)</p> |

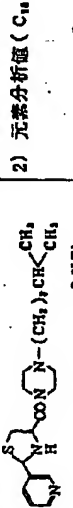
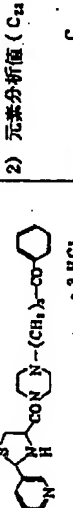
融点 170 °C

元素分析値 (C₂₃H₃₁N₅O₃Cl₃・H₂Oとして)

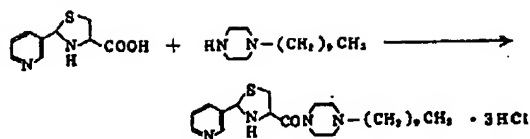
| | C(%) | H(%) | N(%) | S(%) | Cl(%) |
|-----|-------|------|-------|------|-------|
| 理論値 | 50.59 | 7.94 | 10.26 | 5.87 | 19.48 |
| 実験値 | 50.50 | 7.81 | 10.22 | 6.07 | 19.47 |

実施例 82 ~ 85

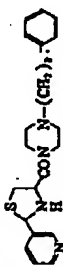
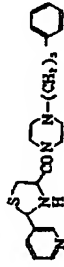
実施例 81 と同様にして以下の化合物を得た。

| <p>実施例 82.</p> <p>化合物</p>  <p>1-(3-メチルピペリジン)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-5-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) 融点 153 °C</p> <p>2) 元素分析値 (C₂₄H₃₃N₅O₃・1.7H₂Oとして)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>44.26</td> <td>7.10</td> <td>11.47</td> <td>5.56</td> <td>21.77</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>44.28</td> <td>6.97</td> <td>11.47</td> <td>5.74</td> <td>21.57</td> </tr> </tbody> </table> | | C | H | N | S | Cl | 理論値(%) | 44.26 | 7.10 | 11.47 | 5.56 | 21.77 | 実験値(%) | 44.28 | 6.97 | 11.47 | 5.74 | 21.57 |
|--|--|------|-------|------|-------|---|----|--------|-------|------|-------|------|-------|--------|-------|------|-------|------|-------|
| | C | H | N | S | Cl | | | | | | | | | | | | | | |
| 理論値(%) | 44.26 | 7.10 | 11.47 | 5.56 | 21.77 | | | | | | | | | | | | | | |
| 実験値(%) | 44.28 | 6.97 | 11.47 | 5.74 | 21.57 | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>実施例 83</p> <p>化合物</p>  <p>1-(4-オキソ-1,4-二ヒドロ-2H-ピリジン-2-イルカルボニル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-5-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) 融点 145 °C</p> <p>2) 元素分析値 (C₂₄H₂₉N₅O₅・1.5H₂Oとして)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>49.25</td> <td>6.11</td> <td>9.99</td> <td>5.72</td> <td>18.96</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>49.40</td> <td>5.97</td> <td>9.79</td> <td>5.92</td> <td>18.81</td> </tr> </tbody> </table> | | C | H | N | S | Cl | 理論値(%) | 49.25 | 6.11 | 9.99 | 5.72 | 18.96 | 実験値(%) | 49.40 | 5.97 | 9.79 | 5.92 | 18.81 |
| | C | H | N | S | Cl | | | | | | | | | | | | | | |
| 理論値(%) | 49.25 | 6.11 | 9.99 | 5.72 | 18.96 | | | | | | | | | | | | | | |
| 実験値(%) | 49.40 | 5.97 | 9.79 | 5.92 | 18.81 | | | | | | | | | | | | | | |

実施例 81.



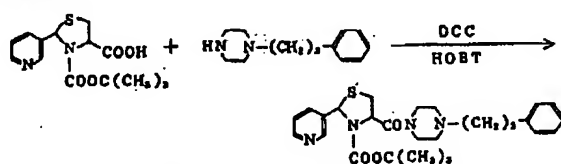
2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボニル酸 0.34g, 1-ピリジンピペラジン 0.37g, 1-ピロキシンベンゾトリアゾール 0.33g, N,N'-ジメチルホルムアミド 10 ml の溶液に、氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.34g を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を除去した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル 5 ml を加え、不溶物を除去した。溶液に 2 規定塩化水素-ジオキサンを加えた。生じた結晶を析出し、酢酸エチルで洗い、乾燥して、1-ピリジン-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩 0.63g を得た。

| <p>実施例 84. 化合物</p>  <p>・ 3 HCl</p> <p>1-(2-(2-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) 融点 155 °C</p> <p>2) 元素分析値 (C₂₁H₂₄N₄O₃ · 3/4 H₂O として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>50.64</td> <td>5.83</td> <td>11.25</td> <td>6.44</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>50.74</td> <td>6.11</td> <td>11.21</td> <td>6.44</td> </tr> </tbody> </table> | | C | H | N | S | 理論値(%) | 50.64 | 5.83 | 11.25 | 6.44 | 実験値(%) | 50.74 | 6.11 | 11.21 | 6.44 | | | |
|--|--|------|-------|------|-------|---|--------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|------|-------|------|-------|
| | C | H | N | S | | | | | | | | | | | | | | | |
| 理論値(%) | 50.64 | 5.83 | 11.25 | 6.44 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実験値(%) | 50.74 | 6.11 | 11.21 | 6.44 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>実施例 85. 化合物</p>  <p>・ 3 HCl</p> <p>1-(5-(5-フェニルベンジル)チアゾリジン)-4-イルカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニルピペラジン・3塩酸塩</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) 融点 136 °C</p> <p>2) 元素分析値 (C₂₇H₂₈N₄O₃ · 3/4 H₂O として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>52.22</td> <td>6.76</td> <td>10.15</td> <td>5.81</td> <td>19.27</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>51.98</td> <td>6.71</td> <td>10.12</td> <td>5.93</td> <td>19.46</td> </tr> </tbody> </table> | | C | H | N | S | Cl | 理論値(%) | 52.22 | 6.76 | 10.15 | 5.81 | 19.27 | 実験値(%) | 51.98 | 6.71 | 10.12 | 5.93 | 19.46 |
| | C | H | N | S | Cl | | | | | | | | | | | | | | |
| 理論値(%) | 52.22 | 6.76 | 10.15 | 5.81 | 19.27 | | | | | | | | | | | | | | |
| 実験値(%) | 51.98 | 6.71 | 10.12 | 5.93 | 19.46 | | | | | | | | | | | | | | |

m), 7.6~7.9 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.4~8.8 (3H, m)

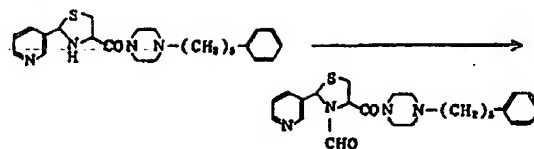
MS : m/z 424 (M⁺)

実施例 87.



3-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボン酸 650 ㎎及び 1-(3-フェニルプロピル)ピペラジン 400 ㎎を出発原料として実施例 54 と同様に処理した。塩酸塩になさずに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）で精製して、油状の 1-[3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン 560 ㎎を得た。

実施例 86.



1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン 40 ㎎、ジクロロメタン 5 ml の溶液に、ギ酸-無水酢酸 (5 : 3 v/v) の混液 0.5 ml を加え、室温で一晩撹拌した。反応液に酢酸エチル 20 ml を加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して油状の 1-[3-ホルミル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン 30 ㎎を得た。

NMR (CDCl₃)

δ : 1.6~2.0 (2H, m), 2.2~2.8 (8H, m), 3.0~3.4 (2H, m), 3.6~3.9 (4H, m), 5.0~5.7 (1H, m), 6.14, 6.4 (合せて 1H, 各 s), 7.0~7.5 (5H, m), 7.6~7.9 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.4~8.8 (3H, m)

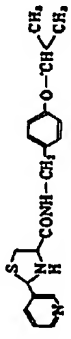
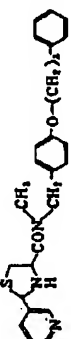
NMR (CDCl₃)

δ : 1.40 (9H, s), 1.6~2.1 (2H, m), 2.2~2.8 (8H, m), 3.0~3.4 (2H, m), 3.4~4.0 (6H, m), 5.08 (1H, br t), 6.16 (1H, br s), 7.0~7.5 (5H, m), 8.4~8.8 (4H, m)

MS : m/z 496 (M⁺)

実施例 88 ~ 89

実施例 87 と同様に以下の化合物を得た。

| | |
|--|---|
| <p>実施例 88.</p> <p>化合物</p>  <p>N-[p-(2-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-5-イル)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキシサミド</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) MS: m/z 357 (M⁺)</p> <p>2) NMR (CDCl₃)</p> <p>δ: 1.34(6H, d, J=7Hz), 2.5(1H, br, D₂Oで消失), 3.38(1H, dd, J=13, 8Hz), 3.75(1H, dd, J=13, 5Hz), 3.98, 4.40(合せて1H, m), 4.3~4.6(3H), 5.40, 5.60(合せて1H, 各 s), 6.8~6.9(2H, 7)~7.4(3H, 7.4(1H, br, D₂Oで消失), 7.80(1H, m), 8.54(1H, m), 8.68(1H, m).</p> |
| <p>実施例 89.</p> <p>化合物</p>  <p>N-メチル-N-[p-(3-フェニルプロポキシ)ベンジル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキシサミド</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) MS: m/z 447 (M⁺)</p> <p>2) NMR (CDCl₃)</p> <p>δ: 2.0~2.3(2H), 2.6~3.5(5H), 3.01, 3.03(合せて3H, 各 s), 3.96(2H, t, J=7Hz), 3.9~4.1(1H, 4.6(2H, br s), 5.58, 5.98(合せて1H, 各 s), 6.8~7.4(10H), 7.7~8.0(1H), 8.4~8.7(1H), 8.75(1H, br s).</p> |

置した後、生成する結晶を濾取、冷エタノールで洗い乾燥して、1-オクタール-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩 0.72g を得た。

融点 135℃

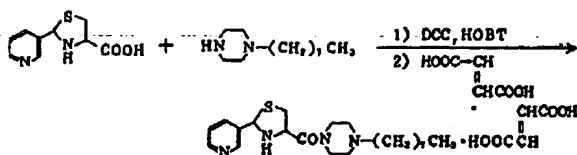
元素分析値 (C₂₃H₂₈N₄O₅S として)

| | C(%) | H(%) | N(%) | S(%) |
|-----|-------|------|-------|------|
| 理論値 | 59.27 | 7.56 | 11.06 | 6.33 |
| 実験値 | 59.01 | 7.66 | 10.95 | 6.27 |

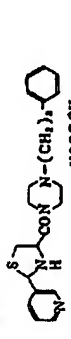
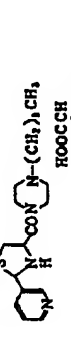
実施例 91~94

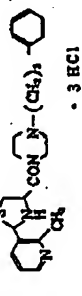
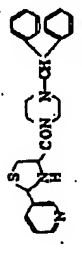
実施例 90 と同様に処理して以下の 4 種の化合物を得た。

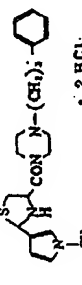
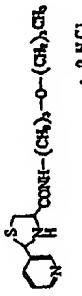
実施例 90.

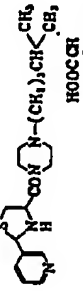
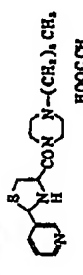


2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキシル酸 0.84g, 1-オクタールピペラジン 0.79g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.54g, N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml の混液に、氷冷下、ジクロロヘキシルカルボジイミド 0.82g を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出液: 10%メタノール-酢酸エチル〕で精製し、得られた油状物をエタノール 25 ml に溶解し、フマル酸 0.32g を加える。2 日間放

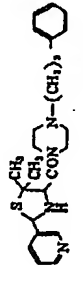
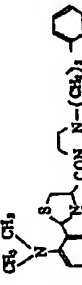
| <p>実施例 91.</p> <p>化合物</p>  <p>1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) 融点 175℃</p> <p>2) 元素分析値 (C₂₃H₂₈N₄O₅S として)</p> <table> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th><th>S</th></tr> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>60.92</td><td>6.29</td><td>10.93</td><td>6.26</td></tr> <tr> <td>実験値 (%)</td><td>60.62</td><td>6.25</td><td>10.79</td><td>6.17</td></tr> </table> | | C | H | N | S | 理論値 (%) | 60.92 | 6.29 | 10.93 | 6.26 | 実験値 (%) | 60.62 | 6.25 | 10.79 | 6.17 |
|---|--|------|-------|------|---|---|---------|-------|------|-------|------|---------|-------|------|-------|------|
| | C | H | N | S | | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 60.92 | 6.29 | 10.93 | 6.26 | | | | | | | | | | | | |
| 実験値 (%) | 60.62 | 6.25 | 10.79 | 6.17 | | | | | | | | | | | | |
| <p>実施例 92.</p> <p>化合物</p>  <p>1-ヘキシル-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩</p> | <p>理化学的性状</p> <p>1) 融点 128℃</p> <p>2) 元素分析値 (C₂₃H₂₈N₄O₅S として)</p> <table> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th><th>S</th></tr> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>57.72</td><td>7.16</td><td>11.71</td><td>6.70</td></tr> <tr> <td>実験値 (%)</td><td>57.60</td><td>7.22</td><td>11.61</td><td>6.60</td></tr> </table> | | C | H | N | S | 理論値 (%) | 57.72 | 7.16 | 11.71 | 6.70 | 実験値 (%) | 57.60 | 7.22 | 11.61 | 6.60 |
| | C | H | N | S | | | | | | | | | | | | |
| 理論値 (%) | 57.72 | 7.16 | 11.71 | 6.70 | | | | | | | | | | | | |
| 実験値 (%) | 57.60 | 7.22 | 11.61 | 6.60 | | | | | | | | | | | | |

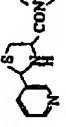

| 実施例 番号 | 目的化合物 | |
|-----------|--|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 97 |  1-[2-(2-メチル-3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]N-メチル-N-(3-ピリジル)ピペラジン・3塩酸塩 | 1) 融点 138 ~ 140 °C 2) 元素分析値 (C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₃ Cl ₃ として) C(%) H(%) N(%) S(%) 理論値 49.69 6.71 10.08 5.77 実験値 49.78 6.51 9.97 5.74 |
| | | |
| 98 |  1-ベンズヒドリル-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・3塩酸塩 | 1) 融点 173 ~ 174 °C 2) 元素分析値 (C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₃ Cl ₃ ・1.5H ₂ O として) C(%) H(%) N(%) S(%) 理論値 53.25 5.95 9.55 5.47 実験値 53.41 5.83 9.48 5.27 |
| | | |

| 実施例 番号 | 目的化合物 | |
|-----------|---|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 99 |  1-[2-(1-メチル-3-ピロリル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]N-メチル-N-(3-ピリジル)ピペラジン・2塩酸塩 | 1) 融点 125 °C 2) 元素分析値 (C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₃ Cl ₂ ・1.5H ₂ O として) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論値 53.01 7.08 11.24 6.43 14.22 実験値 52.97 6.89 10.93 6.60 14.35 |
| | | |
| 100 |  N-(3-プロキソピロピル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキシル・2塩酸塩 | 1) 融点 125 ~ 130 °C 2) 元素分析値 (C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ Cl ₂ として) C(%) H(%) N(%) S(%) 理論値 48.48 6.87 10.60 8.09 実験値 48.18 6.85 10.26 8.17 |
| | | |


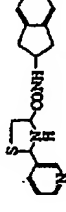
| 実施例 番号 | 目的化合物 | |
|-----------|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 実施例 93. |  1-(4-メチルペンチル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩 | 理化学的性状 1) 融点 148 °C 2) 元素分析値 (C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O ₃ として) S 理論値(%) 6.70 実験値(%) 6.78 |
| | | |
| 実施例 94. |  1-ヘプタール-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩 | 理化学的性状 1) 融点 153 °C 2) 元素分析値 (C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₃ として) C H N S 理論値(%) 58.51 7.37 11.37 6.51 実験値(%) 58.46 7.38 11.28 6.63 |
| | | |

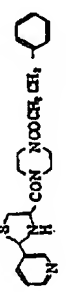
実施例 54 と同様にして以下の化合物を得た。

| 実施例 番号 | 目的化合物 | |
|-----------|--|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 95 |  1-[5,5-ジメチル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]N-メチル-N-(3-ピリジル)ピペラジン・3塩酸塩 | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.22-1.80(6H, m), 1.92-2.28(1H, m), 2.44-2.80(2H, m), 2.84-4.88(11H, m), 6.00-6.18(1H, m), 7.12-7.48(5H, m), 7.92-8.12(1H, m), 8.52-8.72(1H, m), 8.78-9.04(2H, m) 2) MS: (FAB) m/e 425 (M ⁺ +1-3HCl) |
| | | |
| 96 |  1-[2-(4-メチルペンチル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]N-メチル-N-(3-ピリジル)ピペラジン・3塩酸塩 | 1) 融点 143 ~ 145 °C 2) 元素分析値 (C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₃ Cl ₃ ・2H ₂ O として) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論値 49.27 6.89 11.97 5.48 18.18 実験値 49.35 6.50 11.56 5.65 17.91 |
| | | |



| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 101 |  1-エトキシカルボニル-4-[2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・2塩酸塩 | 1) 融点 168 °C 2) 元素分析値 (C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ SCl ₂ として) 理論値 C(%) H(%) N(%) 45.39 5.71 13.23 実験値 45.12 5.52 13.02 |
| 102 |  N-[2-(2-ピリジル)エチル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・3塩酸塩 | 1) 融点 65 ~ 70 °C 2) 元素分析値 (C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ SCl ₂ ・1.5H ₂ O として) 理論値 C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 42.46 5.39 12.38 7.08 23.50 実験値 42.41 5.33 12.13 6.91 23.46 |

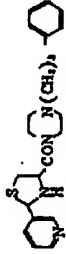
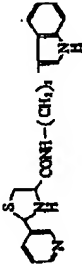
101

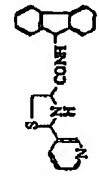
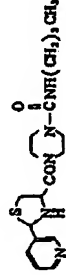
| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 103 |  N-(2-チエニルメチル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩 | 1) 融点 109 ~ 111 °C 2) 元素分析値 (C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ SCl ₂ ・0.9H ₂ O として) 理論値 C(%) H(%) N(%) S(%) 42.62 4.80 10.65 16.25 実験値 42.80 4.77 10.74 16.00 |
| 104 |  N-(2-チエニルメチル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩 | 1) 融点 124 ~ 127 °C 2) 元素分析値 (C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ SCl ₂ として) 理論値 C(%) H(%) N(%) S(%) 54.27 5.31 10.55 8.05 実験値 54.11 5.36 10.31 7.95 |


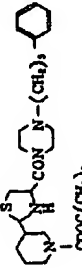
| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 105 |  1-(3-フェニルプロピオン-4-イル)-2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩 | 1) 融点 130 °C 2) NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.6-2.8 (4H, m), 3.3-3.8 (8H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.98, 6.20 (各々 1H, 各々 s), 7.26 (5H, s), 7.5-8.2 (1H, m), 8.6-9.2 (3H, m) |

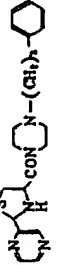

実施例 87 と同様にして以下の化合物を得た。

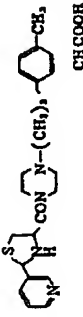
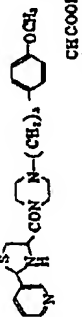
| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|--|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 106 |  1-(2-(5,6-ジメチル-3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル)-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.52-1.96 (2H, m), 2.19-2.72 (8H, m), 2.90-4.40 (13H, m), 5.40-5.84 (1H, m), 7.12-7.40 (5H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.70-7.84 (1H, m) 2) MS: m/z 456 (M ⁺) |
| 107 |  N-(1-ベンジル-4-ピペリジン-4-イル)-2-(3-ピリジン)チアゾリジン-4-カルボキサミド | 1) 融点 131 ~ 134 °C 2) 元素分析値 (C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ として) 理論値 C(%) H(%) N(%) S(%) 65.94 6.85 14.65 8.38 実験値 65.69 6.83 14.46 8.43 |

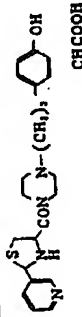

| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性質 |
| 108 |  1-(3-フェニル-2-チエニル)-4-オキソ-4H-ピリジン-4-イルカルボキザミド N-メチル-N-(2-フェニル-2-オキソエチル)ピペラジン | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 1.6-2.0 (2H, m), 2.2-3.8 (14H, m), 3.8-4.2 (1H, m), 5.62, 5.98 (合わせて1H, 各々d), 7.0-7.5 (6H, m), 7.7-8.0 (1H, m), 8.1-8.7 (1H, m), 8.7-8.9 (1H, m) 2) 融点 169 ~ 170 °C 3) 元素分析値 (C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₃ Sとして) 理論値 C(%) 64.75 H(%) 5.72 N(%) 9.10 実験値 C(%) 64.52 H(%) 5.67 N(%) 9.07 |
| 109 |  N-[2-(3-インドリル)エチル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキザミド | 1) 融点 169 ~ 170 °C 2) 元素分析値 (C ₃₀ H ₂₆ N ₄ O ₃ Sとして) 理論値 C(%) 64.75 H(%) 5.72 N(%) 9.10 実験値 C(%) 64.52 H(%) 5.67 N(%) 9.07 |


| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|---|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性質 |
| 110 |  N-(9-フルオレニル)-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキザミド | 1) 融点 194 ~ 196 °C 2) 元素分析値 (C ₃₀ H ₂₆ N ₄ O ₃ Sとして) 理論値 C(%) 64.75 H(%) 5.72 N(%) 9.10 実験値 C(%) 64.52 H(%) 5.67 N(%) 9.07 |
| 111 |  1-チアゾリジン-4-イルカルボキザミド N-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキザミド | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 0.94 (3H, t), 1.1-1.7 (4H, m), 3.0-3.8 (12H, m), 3.9-4.3 (1H, m), 5.58, 5.94 (合わせて1H, 各々s), 7.2-7.4 (1H, m), 7.7-8.0 (1H, m), 8.4-8.6 (1H, m), 8.6-8.8 (1H, m) 2) MS: m/z 378 (M ⁺ +1) |

| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性質 |
| 112 |  N-[2-(2-ベンズイミダゾリル)エチル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキザミド | 1) 融点 96 ~ 99 °C 2) NMR (CDCl ₃) δ: 3.2-3.7 (2H, m), 4.3 (1H, m), 4.6-4.8 (2H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.7-7.9 (1H, m), 8.4-8.6 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=3 Hz) 3) MS: m/z 339 (M ⁺) 4) 元素分析値 (C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃ Sとして) 理論値 C(%) 64.51 H(%) 8.42 N(%) 5.38 実験値 C(%) 64.21 H(%) 8.45 N(%) 5.38 |
| 113 |  1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピリジル)エチル]-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキザミド | 1) 元素分析値 (C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃ Sとして) 理論値 C(%) 64.51 H(%) 8.42 N(%) 5.38 実験値 C(%) 64.21 H(%) 8.45 N(%) 5.38 2) MS: m/z 502 (M ⁺) |

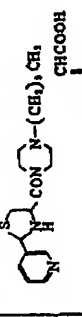
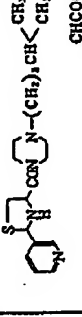
| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|--|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性質 |
| 114 |  1-(3-フェニル-2-チエニル)-4-オキソ-4H-ピリジン-4-イルカルボキザミド | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 1.6-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 3.0-3.4 (2H, m), 3.5-4.0 (4H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 5.67, 5.80 (合わせて1H, 各々s), 7.1-7.3 (5H, m), 8.6-8.8 (3H, m) 2) MS: m/z 397 (M ⁺) 3) 元素分析値 (C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃ Sとして) 理論値 C(%) 64.51 H(%) 8.42 N(%) 5.38 実験値 C(%) 64.21 H(%) 8.45 N(%) 5.38 |
| 115 |  N-(3-フェニル-2-チエニル)-4-オキソ-4H-ピリジン-4-イルカルボキザミド | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 1.45-2.16 (4H, m), 2.45-3.05 (6H, m), 3.10-3.75 (4H, m), 4.08-4.40 (1H, br), 5.36-5.70 (1H, br d, J=10 Hz), 6.92-7.41 (6H, m), 7.53 (1H, br s), 7.68-7.96 (1H, m), 8.40-8.82 (2H, m) 2) MS: m/z 371 (M ⁺ +1) |

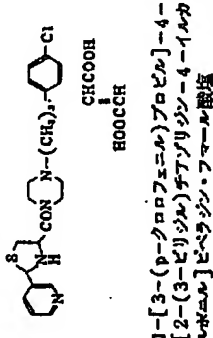
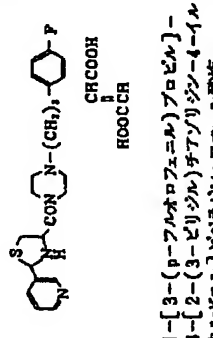
| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 119 |  1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]-1-[3-(p-トリル)プロピル]ピペラジン・フマル酸塩 | 1) 融点 178 ~ 181 °C 2) 元素分析値 (C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₃ S として) C(%) H(%) N(%) S(%) 理論値 61.58 6.51 10.54 6.09 実験値 61.20 6.47 10.52 6.26 |
| | | |
| 120 |  1-[3-(p-メトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩 | 1) 融点 141 ~ 143 °C 2) 元素分析値 (C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₃ S として) H(%) N(%) S(%) 理論値 59.76 6.32 10.32 5.91 実験値 59.50 6.31 10.28 5.98 |
| | | |

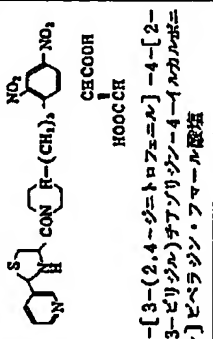
| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 121 |  1-[3-(p-ヒドロキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩 | 1) 融点 182 ~ 185 °C 2) 元素分析値 (C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃ S として) C(%) H(%) N(%) S(%) 理論値 59.07 6.10 10.60 6.07 実験値 58.68 6.03 10.44 6.07 |
| | | |
| 122 |  1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩 | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.53-1.95(2H, m), 2.20-2.68(8H, m), 2.89-3.89(6H, m), 3.72(3H, s), 3.74(3H, s), 4.28(1H, q, J=7Hz), 5.55(0.5H, s), 5.88(0.5H, s), 6.65(2H, s); 6.69-6.95(3H, m), 7.25-7.51(1H, m), 7.74-8.05(1H, m), 8.39-8.74(2H, m) 2) MS: m/z 457 (M ⁺ +1-C ₄ H ₄ O ₄) |
| | | |

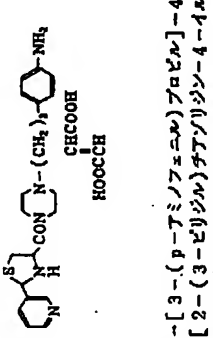
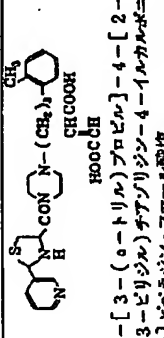
| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|---|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 116 |  N-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド] | 1) NMR (CDCl ₃) δ: 1.52-2.10(5H, m), 2.32-2.75(10H, m), 3.14-3.77(4H, m), 4.15-4.40(1H, m), 5.43(0.7H, d, J=12Hz), 5.55(0.3H, d, J=12Hz), 7.00-7.41(11H, m), 7.41-7.93(2H, m), 8.46-8.74(2H, m) 2) MS: m/z 489 (M ⁺ +1) |
| | | |

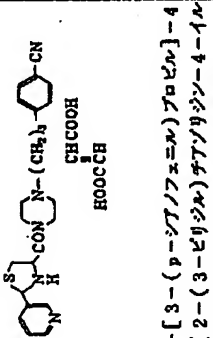
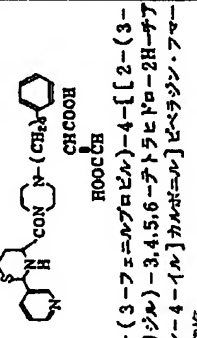
実施例 90 と同様にして以下の化合物を得た。

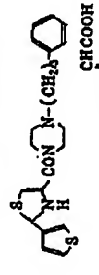
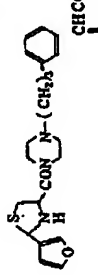
| 実施例 No. | 目的化合物 | |
|------------|---|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 117 |  1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩 | 1) 融点 128 °C 2) 元素分析値 (C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃ S として) C(%) H(%) N(%) S(%) 理論値 57.72 7.16 11.71 6.70 実験値 57.60 7.22 11.61 6.61 |
| | | |
| 118 |  1-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボキシル]ピペラジン・フマル酸塩 | 1) 融点 145 ~ 148 °C 2) NMR (DMSO-d ₆) δ: 0.83(6H, d, J=6Hz), 0.97-1.16(5H, m), 2.24-2.76(6H, m), 2.84-3.90(6H, m), 4.29(1H, q, J=7Hz), 5.58(0.5H, s), 5.88(0.5H, s), 6.61(2H, s), 7.25-7.57(1H, m), 7.75-8.08(1H, m), 8.39-8.80(2H, m) 3) MS: m/z 362 (M ⁺ -C ₄ H ₄ O ₄) |
| | | |

| 実施例 | 目的化合物 | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
|-----|-------|--|--|
| 123 | |  <p>1-[3-(p-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリン-4-イル]カルボニルピペラジン・フマル酸塩</p> | 1) 融点 187 ~ 189 °C 2) 元素分析値 (C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₄ SCl として) C (%) H (%) N (%) Cl (%) S (%) 理論値 57.08 5.71 10.24 6.48 5.86 実験値 57.27 5.77 10.17 6.20 5.82 |
| 124 | |  <p>1-[3-(p-フルオロフェニル)プロピル]-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリン-4-イル]カルボニルピペラジン・フマル酸塩</p> | 1) 融点 171 ~ 172 °C 2) 元素分析値 (C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₄ FS として) C (%) H (%) N (%) F (%) S (%) 理論値 58.85 5.89 10.56 3.58 6.04 実験値 58.82 5.93 10.50 3.33 6.21 |

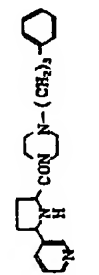
| 実施例 | 目的化合物 | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
|-----|-------|--|---|
| 125 | |  <p>1-[3-(2,4-ジニトロフェニル)プロピル]-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリン-4-イル]カルボニルピペラジン・フマル酸塩</p> | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.60-2.05 (2H, m), 2.19-2.56 (6H, m), 2.80-3.78 (8H, m), 4.10-4.42 (1H, m); 5.58 (0.5H, s), 5.89 (0.5H, s), 6.63 (2H, s), 7.26-7.57 (1H, m), 7.72-8.08 (2H, m), 8.35-8.84 (4H, m) 2) MS: m/z 487 (M ⁺ +1-C ₂ H ₃ O ₄) |

| 実施例 | 目的化合物 | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
|-----|-------|---|--|
| 126 | |  <p>1-[3-(p-アミノフェニル)プロピル]-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリン-4-イル]カルボニルピペラジン・フマル酸塩</p> | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.48-1.89 (2H, m), 2.18-2.68 (8H, m), 2.81-3.76 (6H, m), 4.16-4.43 (1H, m), 5.58 (0.5H, s), 5.89 (0.5H, s), 6.49 (1H, d, J=9Hz), 6.63 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=9Hz), 7.25-7.52 (1H, m), 7.74-8.15 (1H, m), 8.41-8.81 (2H, m) 2) MS: m/z 411 (M ⁺ -C ₂ H ₃ O ₄) 1) 融点 151-153 °C 2) 元素分析値 (C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₄ として) C (%) H (%) N (%) S (%) 理論値 61.58 6.51 10.64 6.09 実験値 61.33 6.41 10.58 6.10 |
| 127 | |  <p>1-[3-(p-トリル)プロピル]-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリン-4-イル]カルボニルピペラジン・フマル酸塩</p> | |

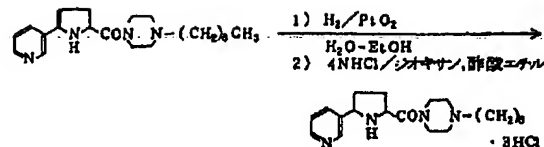
| 実施例 | 目的化合物 | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
|-----|-------|--|---|
| 128 | |  <p>1-[3-(p-シアノフェニル)プロピル]-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリン-4-イル]カルボニルピペラジン・フマル酸塩</p> | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.58-1.92 (2H, m), 2.16-2.80 (8H, m), 2.80-3.68 (6H, m), 4.12-4.42 (1H, m), 5.55 (0.3H, s), 5.87 (0.7H, s), 6.65 (2H, s), 7.25-7.53 (3H, m), 7.65-8.03 (3H, m), 8.36-8.73 (2H, m) 2) MS: m/z 421 (M ⁺ -C ₂ H ₃ O ₄) |
| 129 | |  <p>1-[3-(p-フェニル)プロピル]-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリン-4-イル]カルボニルピペラジン・フマル酸塩</p> | 1) NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.5-1.9 (4H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.8-3.6 (6H, m), 3.9-4.2 (1H, m), 5.6 (1H, s), 6.66 (2H, s), 7.1-7.6 (6H, m), 7.6-8.0 (1H, m), 8.4-8.8 (2H, m) 2) MS: m/z 410 (M ⁺ -C ₂ H ₃ O ₄) |

| 実施例 | 目的化合物 | |
|-----|---|--|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 130 |  1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ピリジン)チアゾリン-4-イルカルボニル]ピペラジン・フマール酸塩 | 1) 融点 152~155℃(分解) 2) 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂ として) C(%) H(%) N(%) S(%) 理論値 58.01 6.04 8.12 12.39 実験値 58.04 6.04 8.11 12.62 |
| 131 |  1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-フリル)チアゾリン-4-イルカルボニル]ピペラジン・フマール酸塩 | 1) 融点 173~175℃ 2) 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂ として) C(%) H(%) N(%) S(%) 理論値 59.86 6.23 8.38 6.39 実験値 59.76 6.14 8.37 6.47 |

実施例 132 と同様にして以下の化合物を得た。(但し塩化水素処理はしていない。)

| 実施例 | 目的化合物 | |
|-----|--|---|
| | 構造・化学名 | 理化学的性状 |
| 133 |  1-(3-フェニルプロピル)-4-[5-(3-ピリジン)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピペラジン | 1) NMR(CDCl ₃) δ: 1.56-2.88 (15H, m) 3.43-3.90 (4H, m) 3.99-4.34 (2H, m) 7.04-7.44 (6H, m) 7.91 (1H, dt, J=2Hz, J=8Hz) 8.53 (1H, dd, J=2Hz, J=5Hz) 8.65 (1H, d, J=2Hz) 2) MS: m/z 378 (M ⁺) |

実施例 132



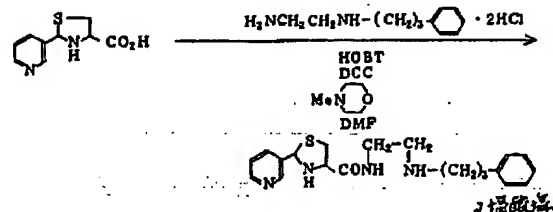
1-ヘブチル-4-[2-(3-ピリジン)-2-ピロリジン-5-イルカルボニル]ピペラジン 570 毫を水 20 ml-エタノール 20 ml 溶液中、酸化白金を触媒として用い、水素の吸収が止むまで接触還元した。触媒を除去後、母液を減圧下濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) に付した。メタノール-酢酸エチル (1:10) の混液で溶出して、1-ヘブチル-4-[5-(3-ピリジン)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピペラジン 250 毫を得た。実施例 54 に従い、この 3 塩酸塩を得た。

融点 138~143℃

元素分析値 (C₂₁H₂₇N₅OCl₃・1.8 H₂O として)

| | C(%) | H(%) | N(%) | Cl(%) |
|-----|-------|------|-------|-------|
| 理論値 | 50.41 | 8.18 | 11.20 | 21.26 |
| 実験値 | 50.49 | 7.83 | 11.09 | 21.10 |

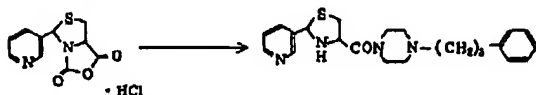
実施例 134



3-フェニルプロピルエチレンジアミン 200 毫と N-メチルモルホリン 81 毫とのジメチルホルムアミド 5 ml 混合溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 120 毫、ジシクロヘキシルカルボジイミド 180 毫及び 2-(3-ピリジン)チアゾリン-4-カルボン酸 170 毫を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を除去後母液を減圧下濃縮した。残渣に 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 N 塩酸で抽出後、水層を炭酸カリウムで pH 10 として再び酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮して残渣をアルミナカラムで精製した。

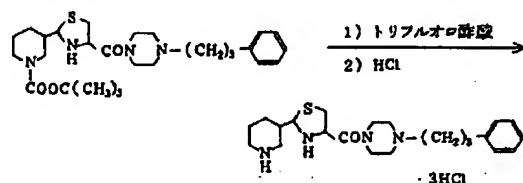
ムクロマトグラフィー(20g)に付し、メタノール-酢酸エチル(1:10)の混液で溶出してN-(3-フェニルプロピル)アミノエチル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド160mgを得た。本化合物のNMRおよびMSデータは実施例115の化合物のそれと一致した。

実施例 135



1,3-ジオキソ-5-(3-ビリジル)チアゾリジノ[3,4-c]オキサゾリジン塩酸塩50mgのジメチルスルホキシド1ml中溶液に、室温で1-(3-フェニルプロピル)ピペラジン40mgのジメチルスルホキシド0.5ml中溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌したのち、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮して1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン70mgを得た。このものの物理化学的性質は、実施例108のものと一致した。

実施例 137



1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビペリジニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン430mgをジクロロメタン3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸2mlを加えて室温で6時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液60ml中に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥したのち、減圧下濃縮して1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ビペリジニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン280mgを得た。この化合物を酢酸エチル8mlに溶解し、4規定塩化水素ジオキサソ溶液1

実施例135と同様にして次の化合物を得た。

| 実施例 | 目的化合物 構造・化学名 | 物理化学的性状 | | | | |
|-----|--|---------|---|------------------------|---|--|
| | | 1) 融点 | 2) 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂ SCl ₃ ・1.5H ₂ Oとして) | 理論値 | 実験値 | |
| 136 | N-(3-フェニルプロピル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド・3塩酸塩 | 92-96℃ | C(%) 40.64 H(%) 6.39 N(%) 11.85 | 40.72 6.12 11.58 | S(%) 6.78 Cl(%) 22.49 6.90 22.62 | |

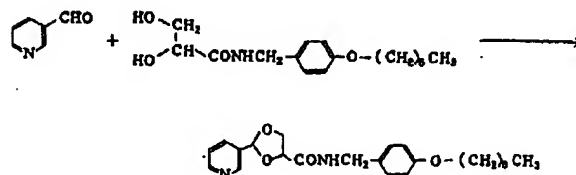
mlを加えた。30分撹拌したのち、生じた固体をろ取り乾燥して1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ビペリジニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・3塩酸塩200mgを得た。

融点 174~178℃

元素分析値 (C₂₂H₂₇N₃O₂SCl₃・1.5H₂Oとして)

| | C(%) | H(%) | N(%) | S(%) |
|-----|-------|------|-------|------|
| 理論値 | 49.02 | 7.48 | 10.39 | 5.95 |
| 実験値 | 49.02 | 7.40 | 10.29 | 6.00 |

実施例 138



N-(p-tert-ブチルオキシベンジル)-グリセラルミド70mg、ビリジン-3-アルデヒド50mg

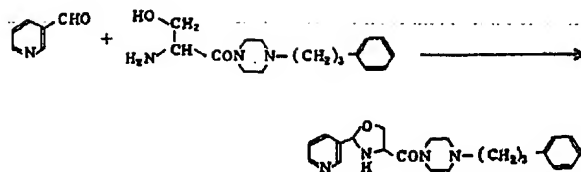
のベンゼン 10ml, ピリジン 2.5ml 中溶液に p-トルエンスルホン酸 5 略を加え, 12 時間還流して共沸脱水した。冷後, 反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回, 水で 3 回, 飽和食塩水で 1 回順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーで精製して N-(p-ヘブチルオキシベンジル)-2-(3-ビリジル)-1,3-ジオキサラン-4-カルボキサミド 60 略を得た。

NMR (CDCl₃)

δ: 0.90 (3H, br t), 1.2~1.5 (8H), 1.6~2.0 (2H), 3.95 (2H, t, J=7Hz), 4.1~4.8 (5H), 5.89, 5.99 (合せて 1H), 6.6~7.2 (1H, D₂O で消失), 6.8~7.4 (5H), 7.6~7.8 (1H), 8.6~8.7 (2H)

MS: m/z 398 (M⁺)

実施例 139



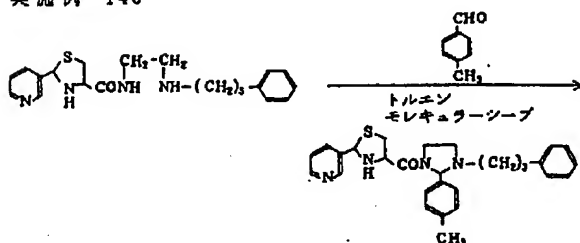
1-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオン)-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジンとピリジン-3-アルデヒドとから, 実施例 138 の方法に従い, 1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ビリジル)オキサゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジンを得た。

元素分析値 (C₂₇H₂₅N₃O₂として)

| | C(%) | H(%) | N(%) |
|-----|-------|------|-------|
| 理論値 | 69.45 | 7.42 | 14.72 |
| 実験値 | 69.16 | 7.38 | 14.58 |

MS: m/z 380 (M⁺)

実施例 140



N-(3-フェニルプロピルアミノエチル)-2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-カルボキサミド 50 略, p-トルアルデヒド 17 略, モレキュラーシーブ (4A) 100 略のトルエン 2 ml 混合溶液を 120℃ で 8 時間封管中で加熱した。反応液を冷却後, 溶液を減圧下濃縮して残渣を薄層分取クロマトグラフィー (2% メタノール-酢酸エチルで 2 回展開, R_f 値 0.15) に付し, 1-(3-フェニルプロピル)-3-[2-(3-ビリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]-2-(p-トリル)イミダゾリジン 3.3 略を得た。

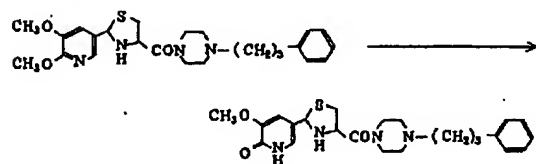
NMR (CDCl₃)

δ: 1.55~1.93 (3H, m), 2.39 (3H, s),

2.42~2.87 (8H, m), 3.09 (1H, dd, J=8Hz, 12Hz), 3.41 (1H, dd, J=4Hz, J=12Hz), 4.07~4.30 (1H, m), 5.16 (1H, s), 5.52 (1H, s), 7.03~7.42 (10H, m), 7.60~7.81 (1H, m), 8.44 (1H, dd, J=2Hz, J=5Hz), 8.63 (1H, d, J=2Hz)

MS: m/z 472 (M⁺)

実施例 141



1-[2-(5,6-ジメトキシ-3-ビリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン 730 略を酢酸エチル 25 ml に溶解し, 室温攪拌下に 2 規定塩化水素-ジオキサラン溶液を加える。生じた粉末を

取し、飽和炭酸ナトリウム溶液に溶解する。酢酸エチルを加え、有機層を分取、水洗乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し(シリカゲル50ml, 10%メタノール-酢酸エチル)、1-[2-(5-メトキシ-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン210mgを得た。

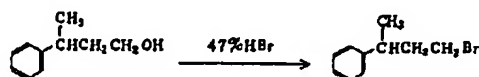
NMR (DMSO- d_6)

δ : 1.56~1.94 (2H, m), 2.20~2.80 (8H, m),
2.90~4.40 (10H, m), 5.28~5.86 (1H, m),
6.80~7.44 (7H, m)

MS: m/z 442 (M^+)

参考例 114

参考例 80 と同様にして以下の化合物を得た。



参考例 115

参考例 102 と同様にして以下の化合物を得た。



1-(3-フェニルプロピル)ピペラジン

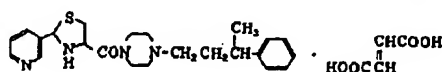
NMR (CDCl₃)

δ : 1.24 (3H, d, $J=7$ Hz), 1.76 (2H, q, $J=7$ Hz), 1.93 (1H, s), 2.10~2.46 (6H, m),
2.51~2.97 (5H, m), 7.00~7.38 (5H, m)

MS: (m/z) 218 (M^+)

実施例 142

実施例 90 と同様にして以下の化合物を得た。



1-(3-フェニルプロピル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]

ピペラジン・フマル酸塩

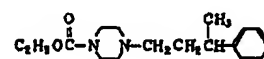
1-ブロモ-3-フェニルプロパン

NMR (CDCl₃)

δ : 1.29 (3H, d, $J=7$ Hz), 2.11 (2H, q, $J=7$ Hz), 2.64~3.50 (3H, m), 7.24 (5H, s)

参考例 114

参考例 101 と同様にして以下の化合物を得た。



エチル 1-[4-(3-フェニルプロピル)]

ピペラジンカルボキシレート

NMR (CDCl₃)

δ : 1.11~1.50 (6H, m), 1.56~3.05 (9H, m),
3.50 (4H, t, $J=6$ Hz), 4.19 (2H, q, $J=7$ Hz), 7.24 (5H, s)

融点 166 ~ 168 °C

元素分析値 (C₂₇H₃₄N₄O₂Sとして)

| | C(%) | H(%) | N(%) | S(%) |
|-----|-------|------|-------|------|
| 計算値 | 61.58 | 6.51 | 10.64 | 6.09 |
| 実験値 | 61.21 | 6.45 | 10.58 | 6.42 |

MS: (m/z) 410 (M^+ -C₄H₈O₂)

本発明化合物(I)は、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容されうる担体、賦形剤などと混合した医薬組成物[例、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、軟膏剤、シロップ剤、注射剤、吸入剤、坐剤]として経口的もしくは非経口的に安全に投与することができる。投与量は投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、通常成人1日当たり0.1~500mg好ましくは1~200mgであり、これを1日2~3回に分けて経口または非経口投与する。

処方例 1

錠 剤

| | |
|----------------|-------|
| 実施例 91 の化合物 | 20 ㍑ |
| 乳 糖 | 57 ㍑ |
| コーンスターチ | 38 ㍑ |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 4 ㍑ |
| マグネシウム ステアレート | 1 ㍑ |
| 総 量 | 120 ㍑ |

実施例 91 の化合物 20 g, 乳糖 57 g, コーンスターチ 38 g を均一に混合する。次に 10% ヒドロキシプロピルセルロース溶液 40 g を加えて湿式造粒する。篩過後, 乾燥する。得られた造粒物にマグネシウム ステアレート 1 g を加えて混合する。7 m/m 5.6 R の白杵を用いて打錠し錠剤とする。

D-マンニトール 50 ㍑を順次加えて溶かし, 水を加えて 1 l とする。この液を無菌的に濾過した後, バイアルに 1 ml ずつ充填し, 凍結乾燥し, 用時溶解型の注射薬とする。

処方例 2

カプセル

| | |
|---------------|-------|
| 実施例 91 の化合物 | 15 ㍑ |
| 結晶セルロース | 40 ㍑ |
| 結晶乳糖 | 144 ㍑ |
| マグネシウム ステアレート | 1 ㍑ |
| 総 量 | 200 ㍑ |

実施例 91 の化合物 15 g, 結晶セルロース 40 g, 結晶乳糖 144 g, マグネシウム ステアレート 1 g を均一に混合し, カプセル充填機で 3 号カプセルに充てんしカプセル剤とする。

処方例 3

凍結乾燥製剤

1 バイアル中

| | |
|-------------|------|
| 実施例 91 の化合物 | 1 ㍑ |
| D-マンニトール | 50 ㍑ |
| 総 量 | 51 ㍑ |

水 800 ml をとり, 実施例 91 の化合物 1 ㍑及び

特許出願人 山之内製薬株式会社

代理人 弁理士 藤 野 清 也

弁理士 長 井 省 三

第1頁の続き

| ⑤Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|-----------------------|-------|---------|
| C 07 D 413/04 | 2 1 3 | 6742-4C |
| 417/04 | 2 0 7 | 6742-4C |
| | 2 1 1 | 6742-4C |
| | 2 1 3 | 6742-4C |
| | 2 1 5 | 6742-4C |
| | 2 4 1 | 6742-4C |
| | 3 0 7 | 6742-4C |
| | 3 3 3 | 6742-4C |
| 417/14 | 2 0 9 | 6742-4C |
| | 2 1 1 | 6742-4C |
| | 2 1 3 | 6742-4C |
| // A 61 K 31/44 | | |
| 31/495 | ACB | |
| C 07 D 209/48 | | 7242-4C |
| 211/12 | | 7242-4C |
| 211/32 | | 6742-4C |
| 243/08 | | 6742-4C |
| 295/02 | A | 6742-4C |
| 295/06 | A | 6742-4C |
| 295/08 | A | 6742-4C |
| 295/10 | A | 6742-4C |
| 295/18 | A | 6742-4C |
| 295/20 | A | 6742-4C |
| 513/04 | 3 0 1 | 7822-4C |

優先権主張 ②昭62(1987)5月21日③日本(JP)④特願 昭62-125259

②昭62(1987)10月1日③日本(JP)④特願 昭62-249499

②昭63(1988)1月25日③日本(JP)④特願 昭63-13928

②発明者 山田 利光 東京都板橋区前野町2-24-12-412

手続補正書

昭和63年5月20日

特許庁長官 小川 邦 夫 殿

適

1. 事件の表示

昭和63年 特許願 第37224号

2. 発明の名称

飽和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

〒103

住所(居所) 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏名(名称) (667) 山之内製薬株式会社

代表者 森 岡 茂 夫

電話 03-244-3000

4. 代理人

〒174

住所(居所) 東京都板橋区小豆沢1-1-8

山之内製薬株式会社 特許部内

氏名(名称) (9094) 藤 野 清 也

電話 03-960-5111

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正により増加する請求項の数

な し

7. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

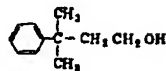
8. 補正の内容

明細書第293頁第6行の後に下記参考例及び実施例を挿入する。

[参考例 116]

参考例 70, 80, 102 及び 103 と同様にして以下の化合物を得た。

(1)

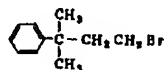


3-メチル-3-フェニルブタノール

NMR (CDCl₃) δ :

1.10 (1H, s), 1.34 (6H, s)
1.92 (2H, t, J=7 Hz), 4.48 (2H, t, J=7 Hz),
7.03~7.53 (5H, m)

(2)



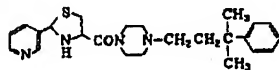
1-ブromo-3-メチル-3-フェニルブタン

NMR (CDCl₃) δ :

1.33 (6H, s), 2.04~2.33 (2H, m),
2.95~3.21 (2H, m), 7.02~7.43 (5H, m)

実施例 143

実施例 87 と同様にして以下の化合物を得た。



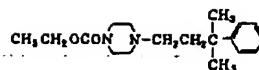
1-(4-メチル-4-フェニルブチル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン

NMR (CDCl₃) δ :

1.35 (6H, s), 1.65~1.97 (2H, m),
1.97~2.48 (7H, m), 2.78~3.73 (6H, m),
3.78~4.30 (1H, m), 5.57 (0.5H, br d, J=12 Hz),
5.95 (0.5H, br d, J=5 Hz), 7.05~7.43 (6H, m),
7.71~7.96 (1H, m), 8.43~8.63 (1H, m)
8.69~8.81 (1H, m)

MS : m/z 434 (M⁺)

(3)

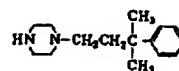


エチル 1-(3-メチル-3-フェニルブチル)ピペラジン-4-カルボキシレート

NMR (CDCl₃) δ :

1.42 (3H, t, J=7 Hz), 1.32 (6H, s),
1.60~2.15 (2H, m), 2.15~2.46 (6H, m),
3.43 (4H, t, J=6 Hz), 4.13 (2H, q, J=7 Hz),
7.03~7.50 (5H, m)

(4)



1-(3-メチル-3-フェニルブチル)ピペラジン

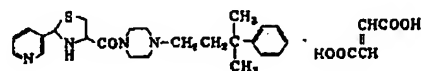
NMR (CDCl₃) δ :

1.31 (6H, s), 1.60 (1H, s),
1.65~1.96 (2H, m), 1.96~2.20 (2H, m),
2.30 (4H, t, J=6 Hz), 2.85 (4H, t, J=6 Hz),
7.03~7.46 (5H, m)

MS : m/z 232 (M⁺)

実施例 144

実施例 143 の化合物を原料として実施例 90 の造塩反応と同様にして以下の化合物を得た。



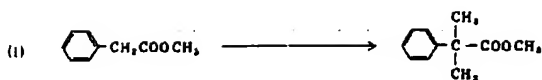
1-(3-メチル-3-フェニルブチル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・フマル酸塩

融点 172~173 °C

元素分析値 (C₂₈H₃₂N₄O₅S として)

| | C(%) | H(%) | N(%) | S(%) |
|-----|-------|------|-------|------|
| 計算値 | 62.20 | 6.71 | 10.36 | 5.93 |
| 実測値 | 61.92 | 6.67 | 10.17 | 6.09 |

参考例 117.



フェニル酢酸メチルエステル (7.50 g) と 60 % 水素化ナトリウム (2.1 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (70 ml) 溶液を室温下 1 時間攪拌した。この混合液に氷冷下、ヨウ化メチル (10 g) を滴下し、これを 50 °C で 3 時間攪拌し、冷後生じる結晶を濾去した。濾液に 60 % 水素化ナトリウム (2.1 g) を加え、以下同様に処理した。再び得られた濾液に 60 % 水素化ナトリウム (0.4 g) を加え 50 °C で 1 時間加熱し、これを氷冷下ヨウ化メチル (2.0 g) を加え 15 時間攪拌した。氷冷下反応液に水を滴下後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣に水を加えエーテルで抽出した。エーテル層を 2 回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g) に

(2:1) の混液で溶出し、2-メチル-2-フェニルプロパノール 6.32 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

1.32(6H, s), 1.72(1H, s), 3.61(2H, s),
7.10~7.61(5H, m)



オキサリルクロリド (4.1 ml) のジクロロメタン (100 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (7.14 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を -60 °C で滴下し、10 分間攪拌する。混合液に、2-メチル-2-フェニルプロパノール (6.16 g) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を加え、1 時間攪拌後、トリエチルアミン (20.7 g) を加えてさらに 30 分攪拌した。室温にもどし、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

付した。ヘキサン-酢酸エチル (10:1) の混液で溶出し、2-メチル-2-フェニルプロピオン酸メチルエステル 8.04 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

1.60(6H, s), 3.68(3H, s), 7.36(5H, br s)

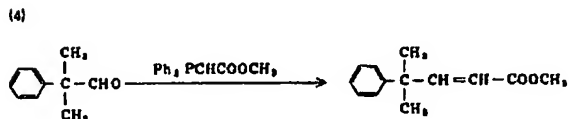


水素化リチウムアルミニウム (1.71 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 懸濁液に、2-メチル-2-フェニルプロピオン酸メチルエステル (7.97 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を氷冷下滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応液に氷冷下水を滴下し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、エーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g) に付した。ヘキサン-酢酸エチル

グネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g) に付し、2 % 酢酸エチル-ヘキサン溶液で溶出し、2-メチル-2-フェニルプロパノール 4.93 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

1.46(6H, s), 7.32(5H, s), 9.51(1H, s)

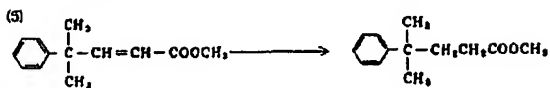


2-メチル-2-フェニルプロパノール (0.30 g) とトリフェニルホスフィリデン酢酸メチルエステル (0.74 g) のテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液を 6 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) の混液で溶出し、4-メチル-4-フェニル-2-ペンタ

ン酸メチルエステル 0.37g を得た。

NMR (CDCl₃) δ:

1.46(6H, s), 3.75(3H, s), 5.82(1H, d, J=17Hz), 7.19(1H, d, J=17Hz), 7.30(5H, s)

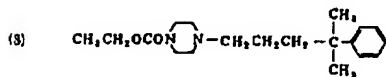


4-メチル-4-フェニル-2-ペンテン酸メチルエステル (0.3g) の無水メタノール (10 ml) 溶液にリボン状の金属マグネシウム (0.36g) を加え室温で2時間撹拌した。反応液に10%塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して4-メチル-4-フェニル-2-ペンテン酸メチルエステルを0.30g得た。

NMR (CDCl₃) δ:

1.35(6H, s), 2.05(4H, s), 3.63(3H, s), 7.01~7.52(5H, m)

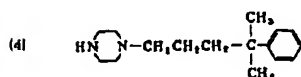
3.29(2H, t, J=6Hz), 7.11~7.48(5H, m)



エチル 1-(4-メチル-4-フェニルペンチル)ピペラジン-4-カルボキシレート

NMR (CDCl₃) δ:

1.25(3H, t, J=7Hz), 1.32(6H, s), 1.08~1.93(4H, m), 2.08~2.53(6H, m), 3.48(4H, t, J=6Hz), 4.29(2H, q, J=7Hz), 7.09~7.52(5H, m)



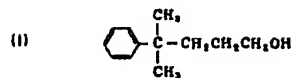
1-(4-メチル-4-フェニルペンチル)ピペラジン

NMR (CDCl₃) δ:

1.07~1.45(2H, m), 1.32(6H, s),

参考例 118.

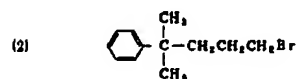
参考例 117 (2), 80, 102 及び 103 と同様にして以下の化合物を得た。



4-メチル-4-フェニルペンタノール

NMR (CDCl₃) δ:

1.32(6H, s), 1.10~1.92(4H, m), 1.56(1H, s), 3.51(2H, t, J=7Hz), 7.05~7.50(5H, m)



1-ブロモ-4-メチル-4-フェニルペンタン

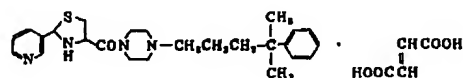
NMR (CDCl₃) δ:

1.32(6H, s), 1.40~1.91(4H, m),

1.45~1.77(2H, m), 1.70(1H, s), 2.08~2.45(6H, m), 2.87(4H, t, J=6Hz), 7.01~7.43(5H, m)

実施例 145.

実施例 90 と同様にして以下の化合物を得た。



1-(4-メチル-4-フェニルペンチル)-4-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン・フマル酸塩

NMR (CDCl₃) δ:

1.05~1.47(2H, m), 1.35(6H, s), 1.47~1.86(2H, m), 2.09~2.63(6H, m), 2.73~3.76(6H, m), 4.27(1H, q, J=6Hz), 5.58(0.5H, s), 5.89(0.5H, s), 6.65(2H, s), 7.05~7.53(6H, m), 7.75~8.05(1H, m).

特開平2-179 (80)

8.38 ~ 8.75 (2H, m)

MS: m/z 438 (M^+ - $C_6H_4O_4$)

以 上

平成 3.11.19 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載
平 3.11.19発行

1-63- 37224

昭和 63 年特許願第 37224 号(特開平
2- 179 号, 平成 2 年 1 月 5 日
発行 公開特許公報 2- 2 号掲載)につ
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ
たので下記のとおり掲載する。 3 (2)

| Int. Cl. 5 | 識別 記号 | 庁内整理番号 |
|---------------|----------|---------|
| C07D401/04 | 207 | 8213-4C |
| 405/04 | 213 | 8213-4C |
| 413/04 | 213 | 8213-4C |
| 417/04 | 207 | 9051-4C |
| | 211 | 9051-4C |
| | 213 | 9051-4C |
| | 215 | 9051-4C |
| | 241 | 9051-4C |
| | 307 | 9051-4C |
| | 333 | 9051-4C |
| 417/14 | 209 | 9051-4C |
| | 211 | 9051-4C |
| | 213 | 9051-4C |
| // A61K 31/44 | | |
| 31/495 | ACB | |
| C07D209/48 | | |
| 211/12 | | 8213-4C |

(続きあり)

| Int. Cl. 5 | 識別 記号 | 庁内整理番号 |
|------------|----------|------------|
| C07D211/32 | | 8213-4C |
| 243/08 | | 7180-4C |
| 295/02 | | A-6701-4C |
| 295/06 | | A-6701-4C |
| 295/08 | | A-6701-4C |
| 295/10 | | A-6701-4C |
| 295/18 | | A-6701-4C |
| 295/20 | | A-6701-4C |
| 513/04 | 301 | 8415-4C |
| | | Z-7252-4C |
| | | C07D209/48 |

手続補正書

平成 9 年 7 月 22 日

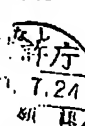
特許庁長官 植松 敏 殿



1. 事件の表示 昭和 63 年特許願第 37224 号
2. 発明の名称 飽和ヘテロ環カルボン酸アミド誘導体
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
名称 (667) 山之内製薬株式会社
代表者 森 岡 茂 夫
4. 代理人
住所 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号
山之内製薬株式会社 特許部内
氏名 (8920) 長 井 省 三
5. 補正命令の日付 自発
6. 補正により増加する請求項の数
7. 補正の対象
明細書の「発明の詳細な説明」の欄



自発



8. 補正の内容

(1) 明細書中の記載を以下のように訂正する。

- (1) 明細書第8頁第1行の「アルカイル基」を「アルカノイル基」に訂正する。
- (2) 同第48頁第13行の「ホルミル基、」の後に、「アセチル基、」を加える。
- (3) 同第55頁下から第4行の「示す置換」を「示す置換」に訂正する。
- (4) 同第68頁第10行及び同第70頁第1行の「2級」を「二級」に訂正する。
- (5) 同第69頁下から第1行の「環式」を「環状」に訂正する。
- (6) 同第89頁第9行の「1. 5g」を「1. 50g」に訂正する。
- (7) 同第108頁下から第13～12行の「エチル 1-(4-カルボキシ)ピペリジンカルボキレート」を「エチル 4-カルボキシピペリジン-1-カルボキレート」に訂正する。
- (8) 同第109頁第1～2行及び同頁下から第3～2行の「1-(4-ヒドロキシメチル)ピペリジンカ

- ルボキシレート」を「4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボキシレート」に訂正する。
- (9) 同第110頁第5～8行、同第111頁第5～8行、及び同第113頁下から第3～2行の「1-(4-ホルミル)ピペリジンカルボキシレート」を「4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート」に訂正する。
- (10) 同第111頁第12～13行の「エチル (4-スチリル) ピペリジンカルボキシレート」を「エチル 4-スチリルピペリジン-1-カルボキシレート」に訂正する。
- (11) 同第112頁下から第12～11行の「1-(4-スチリル) ピペリジンカルボキシレート」を「4-スチリルピペリジン-1-カルボキシレート」に訂正する。
- (12) 同第112頁下から第8～7行及び同第113頁下から第18～17行の「1-[4-(2-フェニルエチル)] ピペリジンカルボキシレート」を「4-(2-フェニルエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート」に訂正する。
- 酸」を「2-メチル-2-(3-ピリジル) チアゾリジン-5-カルボン酸」に訂正する。
- (20) 同第134頁下から第9行の「分液」を「分取」に訂正する。
- (21) 同第144頁参考例71、同第148頁参考例77、同第150頁参考例80、同第161頁参考例95及び同第163頁参考例98の、各々の目的化合物名中、「トリル」を「メチルフェニル」に訂正する。
- (22) 同第146頁下から第9行の「混合」の前に「の」を加入する。
- (23) 同第149頁下から第11行の「合成した」を「得られた」に訂正する。
- (24) 同第165頁下から第7行の「-N, N-ジ-」を「-N', N'-ビス」に訂正する。
- (25) 同第166頁下から第8行及び同第168頁下から第10行の「N-カルボエトキシ-N-」を「N-カルボエトキシ-N'-」に訂正する。
- (26) 同第167頁参考例103の表中「・HCl」を「・2HCl」に「・塩酸塩」を「・2塩酸塩」にそれぞれ訂正する。
- (13) 同第117頁下から第8～7行及び同第118頁下から第16行の「1-(4-ベンジル) ホモベラジンカルボキシレート」を「4-ベンジルホモベラジン-1-カルボキシレート」に訂正する。
- (14) 同第118頁下から第12行の「食塩で塩析後」を「大過剰の食塩を加え」に訂正する。
- (15) 同第121頁下から第12行の「液を炭酸カリウムで」を「液に炭酸カリウムを加え」に訂正する。
- (16) 同第128頁下から第3～1行の「エチル 4-p-トリル-1-ビベラジンカルボキシレート」を「エチル 4-(p-メチルベンジル) ビベラジン-1-カルボキシレート」に訂正する。
- (17) 同第129頁第1～2行の「1-p-トリルビベラジン」を「1-(p-メチルベンジル) ビベラジン」に訂正する。
- (18) 同第130頁下から第12行の「L-N-メチルシステイン」を「N-メチル-L-システイン」に訂正する。
- (19) 同第131頁下から第8～7行の「1-メチル-1-(3-ピリジル) チアゾリジン-4-カルボン酸」をそれぞれ訂正する。
- (27) 同第168頁第2行、参考例104の原料化合物の化学式
- $$\text{NC}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$$
- 」を
- $$\text{NC}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_3\text{I}$$
- 」に訂正する。
- (28) 同第170頁第8行の「アルカリ」を「アルカリ性」に訂正する。
- (29) 同第178頁下から第15行、同第182頁下から13行、同第183頁最下行、同第184頁下から第7行、同第185頁第7行、同頁下から第2行、同第186頁下から第4行、同第188頁第3行、同頁下から第3行、同第189頁下から第8行、同第215頁下から第10行、同第218頁下から第14行、同第220頁下から第12行、同第221頁下から第11行、同第222頁下から第12行、同第223頁下から第10行、同第224頁下から第11行、同第225頁下から第13行、及び同第226頁下から第14行の、「N-tert」をそれぞれ「3

-tert」に訂正する。

(30)同第178頁下から第7行の「濃縮。」を「濃縮した。」に訂正する。

(31)同第178頁下から第4行、同第180頁第1行、同頁最下行、及び同第182頁下から第2行の、「
[N-」をそれぞれ「N-[3-」に訂正する。

(32)同第180頁第2～3行、同181頁第1行、同第182頁最下行～第189頁第1行、同第183頁第9行、同第184頁下から第3行、同第185頁第11行、及び同第186頁第3行の、「チアゾリジン-4-カルボニル」をそれぞれ「チアゾリジン-4-イルカルボニル」に訂正する。

(33)同第181頁第8行、同第183頁第8行、同第184頁下から第4行、同第185頁第10行、及び同第186頁第2行の、「[2-(3-」をそれぞれ「N-[2-(3-」に訂正する。

(34)同第184頁第3～5行の「2-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イル]カルボニルアミノ酸」を「2-[2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]アミノ」酸に訂正する。

正する。

(35)同第227頁第1行の「攪拌する。」を「攪拌した。」に訂正する。

(36)同第247頁下から第5行の「ジオキサン」の後に「溶液」を加入する。

(37)同第264頁実施例88の表中国際化合物名の「N-[p-(2)」を「N-[p-(1-」に訂正する。

(38)同第288頁実施例112の表中国際化合物名の「N-[(2-ベンズイミダゾリル)メチル]-2」を「N-(2-ベンズイミダゾリル)メチル-2」に訂正する。

(39)同第278頁下から第6行の「塩酸塩」の後に「180mg」を加入する。

(40)同第285頁最下行の「1mg」を「1g」に訂正する。

(41)同第286頁第1行の「60mg」を「60g」に訂正する。

(11)昭和63年6月18日付提出の手續補正書の記載を以下のように訂正する。

(1)手續補正書第2頁第3～4行の「エチル 1-(3-メチル-3-フェニルブチル)ピペラジン-4-カルボキシレート」を「エチル 4-(3-メチル-3-フェニルブチル)ピペラジン-1-カルボキシレート」に訂正する。

(2)同第11頁第3～4行の「エチル 1-(4-メチル-4-フェニルベンチル)ピペラジン-4-カルボキシレート」を「エチル 4-(4-メチル-4-フェニルベンチル)ピペラジン-1-カルボキシレート」に訂正する。

以上